

Nebenwirkungen der Penicillamin-Therapie

von

Hans Aulmann

aus

Hunstig



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546218_0058

Aus der inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Gummersbach
Chefarzt: Professor Dr. J. Lange

Nebenwirkungen der Penicillamin-Therapie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans Aulmann
aus
Hunstig

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 16. März 1970

Herzlichen Dank sagen möchte ich an dieser Stelle Herrn
Professor Dr. L. Demling für die Übernahme der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. J. Lange,
der mir neben der Überlassung des Themas und des Kranken-
gutes stets mit wertvollem fachlichem Rat zur Seite stand.

I n h a l t !

Einleitung

I. A. Chemie, Pharmakologie und Toxikologie der Penicillamine

B. Therapeutische Anwendung des Penicillamins

1. Morbus Wilson
2. Übrige Schwermetallvergiftungen
3. Cystinurie, Cystinsteine
4. Noch nicht gesicherte klinische Anwendungsbereiche

II. A. Nebenwirkungen des Penicillamins

1. Hauterscheinungen, Fieber
2. Gastrointestinale Störungen, Störungen der Geschmacksempfindung
3. Vitamin B₆-Mangel
4. Nephrotische Syndrome

B. Hypothesen über die Ursachen der Nebenwirkungen

1. Allergische Reaktionen
2. Toxische Einwirkungen
3. Vitamin B₆-Antagonismus
4. Kupferverarmung

III. Eigenes Krankengut

1. 23 Morbus Wilson-Fälle
2. 31 Fälle von Penicillamin-Effekt auf den Cholesterinspiegel
3. 7 Fälle von aggressiver Hepatitis
4. 2 Einzelfälle - Sklerodermie und progredient chronische Polyarthrititis

IV. Zusammenfassung

V. Literaturübersicht

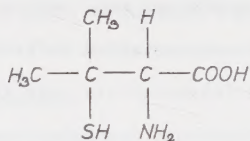
Einleitung !

Die Penicillamin-Therapie nimmt im Rahmen ihres Indikationsgebietes in immer grösserem Umfang eine führende Rolle ein, nachdem ihr seit 1956 Eingang in die Therapie verschafft wurde. Zu den gesicherten Indikationen für eine Behandlung mit Penicillamin gehören die hepatocerebrale Degeneration (Morb. Wilson), die Schwermetallvergiftungen durch Kupfer, Blei, Quecksilber, Gold u. Zink sowie die Cystinurie einschliesslich der Cystinsteine. Bei einer weiteren Anzahl von Erkrankungen haben sich vielversprechend therapeutische Ansätze gezeigt, ohne dass bisher jedoch eine endgültige Beurteilung möglich ist, weil sich die Behandlung mit Penicillamin noch im Versuchsstadium befindet. Dazu gehören die progredient chronische Polyarthrititis, die Kälteagglutinin-krankheit, der Morbus Waldenström, die Sklerodermie, die chronisch aggressive Hepatitis und die Schizophrenie bzw. der schizophrene Defektzustand. Da es sich bei den meisten der erwähnten Krankheiten um chronische Leiden handelt, war es nicht zu umgehen, dass die Penicillamin-Therapie als Langzeittherapie durchgeführt werden musste. So blieb es nicht aus, dass neben den oft eindeutigen Erfolgen auch von z. T. schweren oder doch ernst zu nehmenden Nebenwirkungen berichtet wurde, Nebenwirkungen, die ein vorübergehendes oder gar dauerndes Absetzen der Therapie erforderlich machten. Sinn dieser Arbeit soll es daher sein, die bisher bekannten Nebenwirkungen und deren mögliche Ursachen aufzuzeigen. Dazu erscheint ein Überblick über den chemischen Aufbau des Penicillamins, seine Pharmakologie und Toxikologie ebenso notwendig wie eine summarische Darstellung seiner Indikationsgebiete. Anschliessend soll die Frage der Nebenwirkungen anhand einer Literaturübersicht und einem eigenen Krankengut von insgesamt 63 Fällen untersucht werden.

I. Chemie, Pharmakologie und Toxikologie der Penicillamine:

1943 entdeckten Abraham, Chain, Baker und Robinson (1) ein allen Penicillinen gemeinsames Spaltprodukt, das sie Penicillamin nannten (Beta, Beta-Dimethylcystein). Doch erst 1955 fanden Wacker, W. Heyl, Büechl und Holthoff (70) bei dem antibiotisch inaktiven D-Penicillamin in der chelierenden Aminothiold-Gruppierung eine Wirkung gegenüber Biometallen, z. B. Kupfer. Diese Eigenschaften als Komplexbildner nutzte dann Walshe aus, indem er 1956 das Penicillamin erstmals als Therapeuticum beim Morbus Wilson einsetzte (72, 73).

Chemisch ist Penicillamin Beta-Thiovalin oder Beta, Beta-Dimethylcystein ($C_5H_{11}NO_2S$) und somit eine Aminosäure mit der Strukturformel:



Die Substanz ist infolge ihres asymmetrischen C-Atoms optisch aktiv und kommt daher als Racemat (DL-Penicillamin) sowie in einer D- und L-Form vor. Aus dem Penicillin wird es durch hydrolytische Spaltung über die Zwischenstufen Penicillosäure und Penillosäure gewonnen.

Grosse Mengen Ausgangssubstanz sind erforderlich; aufwendig ist vor allem aber die Trennung der D-Form aus dem Racemat (8).

Wegen seiner grossen Affinität zu Schwermetallen besitzt es die Eigenschaft eines Komplexbildners. Die biologische Aktivität verdankt es der SH-Gruppe (74), die durch auffallende Resistenz gegenüber oxydativen Einflüssen im Stoffwechselgeschehen gekennzeichnet ist.

Die Bindungsaffinität zeigt eine Zunahme in der Reihenfolge

Pb- Cd- Zn- Cu- Ni- Hg.

Grundsätzlich handelt es sich bei den Komplexbildnern um organische Substanzen, die mit Metallionen unter Bildung von Chelatringen mehr oder weniger stabile Verbindungen eingehen. Chelate sind wiederum

Komplexbildner, in denen ein Metallion an mehrere funktionelle Gruppen des Chelatbildners koordinativ gebunden ist (65). Die Verwendungsmöglichkeit setzt in der Medizin bestimmte Eigenschaften des Chelatbildners voraus:

1. Sollen sie eine möglichst grosse und spezifische Affinität zu dem Metall haben, das gebunden und aus dem menschlichen Körper entfernt werden soll. Es müssen also stabile Komplexe entstehen, die als Ganzes - in der Regel durch die Nieren - ausgeschieden werden können. Voraussetzung für die Entstehung der neuen eliminationsfähigen Komplexverbindungen ist, dass der Ligand eine grössere Affinität zu dem jeweiligen Metall hat als dieses zu den körpereigenen Bindungssystemen, die ja bekanntlich sehr unterschiedlich stabil sind.
2. Darf die Substanz selbst ebensowenig wie der entstehende Komplex toxisch wirken.
3. Ist eine möglichst geringe Einbeziehung des Komplexbildners in den Stoffwechsel erwünscht, da er hierdurch unter Umständen seine Wirksamkeit verliert (41, 66).

Diese Forderungen an bestimmte Eigenschaften wurden, wie aus dem vorher Gesagten ersichtlich, weitgehend vom D-Penicillamin erfüllt. Bei Verfolgung des Stoffwechsels ergab sich beim D-Penicillamin, dass es weit weniger dem Metabolismus unterworfen war als die natürlich vorkommende Aminosäure Cystein. Damit zeigte sich die auch in vivo so wertvolle Eigenschaft einer chemischen Reaktivität. Die sich daraus ergebenden Endprodukte waren leicht löslich und harnpflichtig. Diese Endprodukte sind die bei der Dekorporierung pathogener Metalle entstehenden Chelate sowie bei der Cystinurie das Tetra-Methylcystin bzw. Dimethylcystin, welches letzteres 500 mal löslicher als Cystin ist (50). Die Umwandlungsprodukte entstehen in Ausnutzung der SH - SS - Austauschreaktion bei der Depolymerisation intermolekular S-S vernetzter Makroglobuline sowie bei der Chemolyse von Cystinsteinen und der

Bindung pathologisch vermehrten Cystins durch D-Penicillamin.

Die anscheinend dominierende Reaktion bestimmt auch die Ausscheidungsverhältnisse, die sich renal hauptsächlich über die Form des mit Cystin gemischten Disulfids (Dimethylcystin), weniger als Penicillamin-Disulfid und nur geringfügig als unverändertes Penicillamin vollziehen. Bei Betrachtung der speziellen Stoffwechselfunktion des D-Penicillamins ergibt sich im Verständnis des vorher Gesagten der dominierende Anwendungsbereich dieses Komplexes- oder Chelatbildners für S-affine Schwermetalle. Die Metallchelatformung des Penicillaminmoleküls zeigt keine Organspezifität. Nur auf die generelle, vor allem pathologisch vermehrte Anwesenheit des chelierungsfähigen Metall-Ions in der einzelnen Zelle und auf sein Zusammentreffen mit dem Komplexbildner kommt es an.

Neben der bisher beschriebenen und im Vordergrund stehenden Wirkung als Schwermetall-Komplexbildner zeigten Untersuchungen von Nimmi und Bavetta 1965 (59) ebenso wie die von Ruiz-Torres 1968 (61), dass es unter der Penicillaminwirkung zu einer Erhöhung des löslichen Kollagens auf Kosten des unlöslichen Kollagenanteils kommt.

Ruiz-Torres konnte experimentell mit radioaktiv markiertem Prolin, Glycin und Tyrosin nachweisen, dass D-Penicillamin die Synthese des Kollagens und anderer Eiweiße zwar nicht direkt beeinflusst, auf Grund von Feststellungen über den Einbau von Prolin-C¹⁴ in die Kollagenfraktion der Haut jedoch schliessen, dass die Penicillaminwirkung darin besteht, die Synthese des Kollagens - den Umwandlungsprozess von Tropokollagen in Praekollagen - indirekt zu hemmen.

Zu ähnlichen Erkenntnissen kommen Chvapil, Hurych und Ehrlichova (14). Böni, Pavelka und Kludas (7) sowie Alexander und Kludas (3) berichten über Behandlungsergebnisse bei der Sklerodermie und der chronisch aggressiven Hepatitis mit D-Penicillamin. Von beiden Autorengruppen wird die Wirkung von PA auf die Kollagensynthesehemmung dis-

kutiert.

Bezüglich der pharmakologischen und toxischen Eigenschaften verhalten sich D- und L-Penicillamin sowie das Razemat DL-Penicillamin sehr unterschiedlich. Die DL-Form wie insbesondere die L-Form sind toxisch. Die Toxizität zeigt sich klinisch in Hautreaktionen, Fieber, Brechreiz, Blutbildveränderungen wie Leuko- und Thrombopenie, Polyneuritis und nephrotischem Syndrom. Der Wirkungsmechanismus, der zu diesen Erscheinungen führt, ist bisher nicht ausdiskutiert. Erwiesen ist, dass L-Penicillamin bei der Proteinbiosynthese in Eiweiss eingebaut wird (31), während dieser Vorgang beim D-Penicillamin unterbleibt. Ebenso reagiert die L-Form mit Pyridoxalphosphat und fungiert damit als Anti-Vitamin-B₆. Die auch bei Anwendung des Razemats auftretenden toxischen Erscheinungen hat man dem im DL-Penicillamin enthaltenden L-Isomer angelastet. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, therapeutisch nur D-Penicillamin anzuwenden. Da diese Erkenntnis erst im Verlauf einer mehrjährigen Erfahrung mit der Penicillamin-Therapie gewonnen wurde, ist es verständlich, dass zu Beginn der Penicillamin-Ära auch das billigere Razemat Anwendung fand. In einem Teil der amerikanischen Literatur wird daher nicht zwischen dem D- und DL-Penicillamin unterschieden.

B. Therapeutische Anwendung des Penicillamins:

1. Die bisher wichtigste Indikation der Penicillamintherapie stellt die hepatocerebrale Degeneration (M. Wilson) dar. Dieser Kupferspeicherkrankheit, die immer einen letalen Ausgang nahm, konnte durch die Anwendung des Penicillamins wirksam begegnet werden. Es ist daher eine zwingende Notwendigkeit, besonders auf diese Krankheit einzugehen (46, 72).

Betrachtet man die klinische Symptomatologie des Morbus Wilson, so zeigt sich, dass hepatische und cerebrale Schäden als Leitsymptome in Erscheinung treten und in der Gemeinsamkeit des Kayser-

Fleischerschen Kornealrings ihre spätere diagnostische Bestätigung finden, darüber hinaus aber auch andere Organläsionen gefunden werden. Dazu gehört vor allem die tubuläre Nierenschädigung, die u. a. zur Aminoacidurie führt und als durch die pathologische renale Kupferausscheidung bedingt aufgefasst wird. Gelegentliche Leuko- und Thrombopenien können mit der Lebercirrhose zusammenhängen.

Für die klinische Diagnose ist grundsätzlich davon auszugehen, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die im Kindes- oder Jugendalter manifest wird. Bei Manifestationen jenseits des 30. Lebensjahres handelt es sich meistens um sogenannte Wilson-Syndrome, die mit dem echten Morbus Wilson nichts zu tun haben. Sie treten bei gewöhnlichen Lebercirrhosen auf, in deren Verlauf ja die verschiedensten neurologisch- psychiatrischen Symptome entstehen können.

Es lassen sich 3 verschiedene Verlaufsformen unterscheiden, ohne dass sie immer scharf voneinander getrennt werden können.

1. Der sogenannte Pseudosklerose-Typ von Westphal und Strümpell.
2. Die parkinsonistische Verlaufsform, von Wilson beschrieben.
3. Der abdominelle Typ, den Kehrler abgegrenzt hat.

Von besonderer Bösartigkeit ist der abdominelle Typ. Bei ihm stehen hepatische Symptome, die Lebercirrhose, im Vordergrund. Die Milz kann extrem gross sein, dazu kommen Hochwuchs und Gynaekomastie. Anamnestisch finden sich Fieberschübe. Der Tod tritt nach kurzer Krankheitsdauer unter den Zeichen eines Lebercomas ein oder auch nach einer Oesophagusvarizenblutung, oft bevor sich neurologische Symptome zeigen.

Der Wilson-Typ wird geprägt durch Rigor, Akinese, Amimie, Dysarthrie, Torsionsdystonie, Hypersalivation. Leber u. Milz können vergrössert, Oesophagusvarizen vorhanden sein. Histologisch besteht eine ausgeprägte Lebercirrhose. Ohne nennenswerte Remissionen verläuft auch dieser Krankheitstyp in wenigen Jahren tödlich.

Beide, die abdominelle und die parkinsonistische Verlaufsform, mani-

festieren sich meist im 2. Lebensjahrzehnt.

Der Pseudosklerosetyp wird dagegen erst später manifest und nimmt einen chronischen Verlauf, der sich über viele Jahre erstreckt.

Er ist gekennzeichnet durch eine neurologische Symptomatik mit zunächst diskretem Tremor, der sich bei Erregung verstärkt. Später kommt es zum Wackeltremor vor allem der Hände und Arme. Typisch sind die ausfahrenden Bewegungen bei Intention und ein Flügelschlagen beim Seitwärtshalten der Arme. Auch Beine und Kopf pflegen befallen zu werden, die Sprache wird abgehackt, wie skandierend.

Die Patienten werden zunehmend hilflos und pflegebedürftig. Die Reflexe verhalten sich meist unauffällig, spastische Zeichen fehlen im allgemeinen, die Bauchhautreflexe sind erhalten (daher Pseudosklerose). Die Leber steht ganz im Hintergrund des Geschehens, obwohl eine Lebercirrhose oder eine chronische interstitielle Hepatitis bioptisch immer nachweisbar ist.

Das Auftreten des Kayser-Fleischer'schen Kornealrings ist eher ein relatives Spät- als ein Frühsymptom. Speziell beim Wilson-Typ geht seinem Entstehen und der neurologischen Symptomatik ein unter Umständen mehrjähriges Vorstadium voraus. Es finden sich anamnestisch flüchtige ikterische Schübe mit Zeichen verstärkter Haemolysen, wechselnde Anaemien, Thrombopenien, eventuell mit Hautblutungen, Neigung zu Spontanfrakturen und recht typische Osteoarthritis. Da die Milz bereits in vielen Fällen vergrößert ist, wird sie z. B. unter Werlhof-Verdacht oder dem Verdacht auf eine haemolytische Anaemie exstirpiert.

Die Wilson'sche Krankheit ist eine erbliche Störung des Kupferstoffwechsels. Das Kupfer steht als für den Menschen lebenswichtiges Element im Zentrum der Betrachtung. Nachdem Morell u. Mitarbeiter das sog. Leberkupferprotein (LCuP) isoliert und für eine Vorstufe des Caeruloplasmins gehalten hatten (56), wurde 1948 von Holmberg

u. Laurell (33) das Caeruloplasmin genauer definiert. Sie fanden 8 Kupfer-Atome pro Molekül; elektrophoretisch gehört es zur Alpha-2-Globulin-Fraktion u. macht 90 % des Serumkupfers aus. Beim Morbus Wilson ist Caeruloplasmin, und damit meist auch das Gesamtkupfer im Serum, fast regelmässig stark vermindert (< 15 mg %, normal 23 - 44 mg%). Bei den wenigen Fällen von M. Wilson mit normalem Caeruloplasminspiegel hat sich dieses als funktionell defekt erwiesen. Von der Mehrzahl der Kenner des Morbus-Wilson wird daher angenommen, dass die genetisch bedingte, mangelhafte Caeruloplasminsynthese Ursache der bei dieser Krankheit chronischen Kupferintoxikation ist. Die enterale Kupferresorption ist erhöht und führt auf dem Wege einer positiven Cu-Bilanz zu einer vermehrten, kontinuierlichen Anhäufung des Metalls in den Organen. Die überwiegend lockere Cu-Bindung im Blut führt zur verstärkten renalen Kupferausscheidung. Das pathologisch - anatomische Substrat dieses Vorgangs ist eine Degeneration des Gehirns, speziell im Bereich der Linsenkerne, und eine grobknotige Lebercirrhose. Die abnorme Kupferspeicherung beschränkt sich jedoch nicht nur auf Leber und Gehirn sowie die Augen sondern auch auf Milz, Nieren, Nebennieren und Pankreas. Organanalysen ergaben Kupferwerte, die das Neun- bis Siebzehnfache der Norm erreichten.

2. Wenngleich die Affinität zum Kupfer und damit die Therapie des M. Wilson bisher im Vordergrund des Interesses am Penicillamin stand und die Anwendung als Kupferkomplexbildner seit 1956 von zahlreichen Biochemikern und Klinikern am eingehendsten erforscht wurde, so muss auch der therapeutische Einsatz bei Blei-, Quecksilber- und Goldvergiftungen erwähnt werden.

Von diesen Schwermetallvergiftungen liegen die meisten Erfahrungsberichte über die Bleivergiftung vor. Während die schwere, ausgeprägte Bleivergiftung besser und wirksamer mit dem Calcium Na 2- Salz der Äthylendiamintetraessigsäure behandelt wird, wonach eine schnelle

Besserung der Intoxikationserscheinungen zu erkennen ist, ist dem D-Penicillamin wegen seiner oralen Applikationsmöglichkeit bei der leichteren Bleivergiftung und eventuell zur Prophylaxe der Vorzug zu geben, vor allem auch deshalb, weil es langfristig anwendbar ist. Unter D-Penicillamin wird die renale Bleiausscheidung um das 3-8-fache gesteigert und damit eine meist rasche Besserung der klinischen Symptome erreicht (41, 77).

Gegenüber der chronischen Bleivergiftung spielt die Quecksilbervergiftung eine geringere Rolle. Das relativ seltene Vorkommen einer Hg-Intoxikation hat dazu beigetragen, dass im deutschen Schrifttum nur wenig über die Penicillaminbehandlung dieser Vergiftung zu finden ist. Die mitgeteilten Fälle (4, 35) sind jedoch so eindrucksvoll, dass an dem lebensrettenden Einsatz des D-Penicillamins bei einer Praecipitatsalben- u. Sublimatvergiftung kein Zweifel mehr bestehen kann.

Schliesslich sei erwähnt, dass im Rahmen der Goldbehandlung beim Gelenkrheumatismus die Möglichkeit zu Intoxikationen mit diesem Schwermetall besteht, so dass auch hierbei eine Anwendung von D-Penicillamin gerechtfertigt ist (19).

Ein gesichertes Indikationsgebiet für D-Penicillamin stellt auch die Cystinurie und die damit auftretenden Cystinsteine dar. Bei der Cystinurie findet sich - wie der Name schon sagt - eine pathologisch vermehrte Cystinausscheidung durch die Nieren. Sie basiert auf der anlagebedingten Unfähigkeit des Organismus, das mit der Nahrung aufgenommene Cystin hinreichend abzubauen und infolge Enzymdefekt im proximalen Tubulusabschnitt der Nieren der Rückresorption zugänglich zu machen. Die Cystinurie ist als kongenitales Stoffwechsel-leiden bereits 1923 von Garrod (20) klassifiziert worden. Die Auskristallisierung von Cystin im Nierenbecken führt zur Bildung von Cystinsteinen, die meist als Ausgußsteine nachgewiesen werden und

eine ausgesprochene Rezidivneigung besitzen. Die Häufigkeit der Cystinsteine wurde unter der Gesamtzahl der Nierensteinerkrankungen mit 1,4 - 3,8 % angegeben (21). Auch bei diesem Leiden, dessen Diagnose oft nur über den quantitativen Cystinnachweis im 24-Stunden-Urin möglich ist, hat sich die Penicillamin-Therapie gegenüber den bis dahin üblichen Behandlungsmassnahmen durchgesetzt (10, 45).

4. Weitere klinische Anwendungsbereiche stellen die progredient chronische Polyarthrit, die Kälteagglutinin-Krankheit, der Morbus Waldenström, die Sklerodermie, die chronisch aggressive Hepatitis und die Schizophrenie bzw. der schizophrene Defektzustand dar. Bei diesen Krankheitsbildern ist eine endgültige Beurteilung der Penicillamin-Wirkung noch nicht möglich, da sich die Penicillamin-Therapie hierbei noch im Versuchsstadium befindet. Allerdings lassen die Mitteilungen z. B. von Kohlhardt und Miehle (36) erkennen, dass die Therapie mit D-Penicillamin bei der progredient chronischen Polyarthrit deutliche Erfolge aufzuweisen hat und sich mit Recht immer mehr durchzusetzen beginnt.

II. Nebenwirkungen des Penicillamins- mögliche Ursachen und Fehldeutungen!

Nachdem der voraufgegangene Teil einen Überblick über die Substanz "Penicillamin", insbesondere ihre chemischen und pharmakologischen Eigenschaften, geben sollte und in einer teilweise summarischen Aufzeichnung die Indikationsgebiete Erwähnung fanden, soll nunmehr dem eigentlichen Sinn dieser Arbeit entsprochen und auf die bisher bekannten unerwünschten Nebenwirkungen eingegangen werden.

A. Als Nebenwirkungen wurden beobachtet:

1. Hauterscheinungen mit und ohne fieberhafte Reaktionen.
2. Gastrointestinale Störungen sowie Störungen der Geschmacksempfindung.
3. Vitamin-B₆-Mangelerscheinungen.
4. Verminderung der Leuko- und Thrombozytenzahlen.
5. Nephrotische Syndrome.

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Beurteilung der Nebenwirkungen erscheint die Feststellung, dass zwischen dem rechtsdrehenden Isomer D-Penicillamin und dem Razemat DL-Penicillamin in der älteren amerikanischen Literatur nicht immer klar und eindeutig unterschieden wurde - bis 1960 wurde in den Vereinigten Staaten nur das Razemat angewandt.

Zum Zwecke der besseren Übersichtlichkeit wurden die Literaturangaben tabellarisch zusammengefasst. Es wurde Wert darauf gelegt, die Gesamtzahl der behandelten Fälle in Relation zu setzen zu der Zahl der Nebenwirkungen. Ein Teil der Veröffentlichungen liess jedoch Zahlenangaben vermissen, oft handelte es sich nur um die Schilderung von herausragenden Einzelfällen. Ausserdem sind eine Reihe von Nebenwirkungen aufgeführt, die in verschiedenen Erscheinungsformen beim gleichen Patienten zur Beobachtung kamen, z. B. Hauterscheinungen als Früh- und nephrotisches Syndrom als Spät-

reaktion. Trotz dieser Schwierigkeiten wurde versucht, die mit DL- und die mit D-Penicillamin behandelten Fälle, soweit dies aus dem Schrifttum ersichtlich war, zu trennen. So zeigt die Tabelle 1a eine Zusammenstellung von DL-Penicillaminfällen, die Tabelle 1b eine solche von Fällen, bei denen eindeutig D-Penicillamin verordnet worden war. Tabellarisch nicht berücksichtigt werden konnte ein Teil von Veröffentlichungen, die nur eine summarische Aufzählung von Nebenwirkungen enthielten, ohne dass konkrete Zahlenangaben daraus zu ersehen waren.

Tabellen 1a und 1b siehe nächste Seite !

(1a)	Nr.	Autor	Krankheit	Fallzahl	Tages- dosis	Behandlungs- dauer in Wochen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
DL-Penicillamin	1	Sternlieb (67)	M. Wilson	?	bis mehr als 20	?	Nebenwirkungen	ein Drittel
	2	Tu et al. (69)	M. Wilson	?	0,6 - 2,0	176		1
	3	Adams et al. (2)	M. Wilson	?	?	32		1
	4	Fellers u. Shahidi (17)	M. Wilson	?	?	36		1
	5	Hirschmann u. Isselbacher (32)	M. Wilson	?	?	?		1
	6	McDonald u. Fellers (16)	Cystinurie	12	50-110 mg/kg Körper gew.	bis 19		5
(1b)	1	Gibbs u. Walshe (23)	M. Wilson	19	1,3 - 1,8	4 - 200	Nebenwirkungen	3
	2	Katz (34)	M. Wilson	?	0,75-8,0	?		1
	3	Goldberg et al. (24)	Bleivergiftung	9	0,9 - 1,5	?		1
	4	Niemann (58)	Bleivergiftung	?	0,6 - 0,9	4		ver- einzelt
	5	Stokes et al. (68)	Cystinurie	10	2,0	12-156		1
	6	Rosenberg u. Hayslett (60)	Cystinurie	18	2,0 - 3,0	20-156		9
	7	Wenzel u. Mauermayer (76)	Cystinurie	4	0,185-1,8	43-88		0
	8	Kollwitz u. Kludas (37)	Cystinurie	2	0,9 - 12	16-20		0
	9	Felts et al. (18)	Cystinurie	?	1,0 - 2,0	? - 88		3
	10	Kohlhardt u. Miehlke (36)	pcP	60	0,9 - 1,5	4 - 14		häufig
	11	Krüger (38)	pcP	14	0,3 - 1,8	8 - 72		2
	12	Corcos et al. (15)	pcP	?	0,06-2,0	4 - 40		2
	13	Hagemann u. Frankl (27)	pcP Sklerodermie	18) 2)	1,2 - 1,8	1 - 80		14
	14	Helmchen et al. (29)	Schizophrenie	5	1,2	1 - 9		0
	gesamt			161				37

Hauterscheinung:	Fieber	gastrointestinale Erscheinungen	Vitamin-B ₆ - Mangel	Leuko- und Thrombopenie	neoprolische Syndrome	PA-Therapie abgesetzt	Bemerkungen
häufig			2	mehrere	8	?	in 2 Fällen später D-PA vertragen
			1 n. 3 Jahren			0	N. opticus - Neur. revers. nach B ₆
1 in den er- sten Wochen	1 nach 8 Mon.				1 nach 8 Monaten	1	
					1 nach 9 Monaten	1	
1 am 7. Tag				1	1	1	
5 8.-10. Tag	2 in d. 1. Woche					2	
1 2.-3. Tag	1 in d. 1. Woche	1				0	
1						?	
					1	1	
						0	
1 4. Woche						0	
9 7.-10. Tag					3 nach 2,4 u. 36 Mon.	3	
						0	
						0	
					3	3	
häufig, nach B ₆ nicht mehr				3		2	in 51 Fällen Besserung
			1 n. 2 Mon.	1		1	
2 2.-14. Tag	1			2 n. 3-4 Wochen		1	1 Todesfall: Agranulocytose
4	14			3/1 nach 5 und 7 Wochen		9 1	1 Todesfall: Agranulocytose
						0	1 Fall von Agranul. nach Fiobrol
						21	

Beim Vergleich der beiden Tabellen fällt auf, dass Nebenwirkungen sowohl nach DL- als auch nach ausschliesslicher D-Penicillamin-Therapie verzeichnet wurden. Ein Unterschied nach der Art der Nebenwirkungen zwischen den beiden Therapieformen ist nicht zu erkennen. Über Unterschiede in der Schwere und Häufigkeit geben die Literaturhinweise keine endgültige Auskunft.

Im einzelnen wurden registriert:

1. Hauterscheinungen mit und ohne fieberh. Reaktionen.

Diese äussern sich in lokalen oder generalisierten Erythemen, makulo-papulösen oder urticariellen Exanthenen, oft mit Juckreiz verbunden. Seltener kommen Blasenbildung und intracutane Blutungen zur Beobachtung, letztere besonders an vorspringenden Körperteilen, z. B. Knien, Schultern, Ellenbogen. Vereinzelt wird auch im Zusammenreffen mit einer Urticaria eine Schuppung der Haut im Gesicht und an den Extremitäten mitgeteilt. Die Hauterscheinungen werden häufig von Fieberanstieg begleitet, der jedoch auch unabhängig von Hautreaktionen auftreten kann. Auch eine Stomatitis wird erwähnt. Über Hauterscheinungen wird von 11 der in den beiden Tabellen aufgeführten Autoren berichtet, 4 gehören zur Gruppe der DL-Penicillamin-Therapie (Nr. 1,3,5,6, der Tabelle 1a), 7 zur Gruppe der D-Penicillamin-Therapie (1,2,5,6,10,12,13 der Tabelle 1b). Hautreaktionen mit und ohne Fieber treten, soweit darüber Angaben vorliegen, ohne Ausnahme in den ersten 4 Wochen nach Beginn der Penicillaminbehandlung auf, meist in der 1. und 2. Woche. Sie stellen die am häufigsten vertretene Gruppe von Nebenwirkungen. In nur wenigen Fällen musste wegen Hauterscheinungen die Therapie abgesetzt werden. Hagemann u. Frankl (Nr. 13 der Tabelle 1b) berichten über 20 mit D-Penicillamin behandelte Patienten - 18 Fälle von progredient chronischer Polyarthrit und 2 Fälle von Sklerodermie -, von denen 4 Patienten Hauterscheinungen zeigten. In 3 Fällen konnte die PA-Therapie deshalb nicht

fortgesetzt werden. Kohlhardt und Miehle (Nr. 10 der Tabelle 1b) behandelten 60 an progredient chronischer Polyarthritiden Leidende mit D-Penicillamin-Dosen von 0,9 - 1,5 g pro die über einen Zeitraum von 4-14 Wochen. Diese Autoren erwähnen häufige allergische Hauterscheinungen, ohne genaue Zahlen anzugeben, die jedoch in keinem Fall zum Absetzen der Therapie mit Penicillamin Veranlassung gaben. Nach zusätzlicher Verabfolgung von täglich 40 mg Vitamin-B₆ seien Hauterscheinungen nicht mehr zur Beobachtung gekommen. Die Mitteilung ist insofern bemerkenswert, als die Hautreaktionen demnach weniger allergischen Ursprungs als vielmehr als B₆-Mangel aufgefasst werden müssten. Dem stehen andere Veröffentlichungen entgegen, bei denen die Hauterscheinungen mit Antihistaminicis oder Corticosteroiden erfolgreich behandelt wurden. Auch das frühe Auftreten von Komplikationen an der Haut spricht mehr für eine allergische als eine B₆-Mangel-Genese. Schwer deutbar ist letztlich der wiederholt beschriebene Tatbestand, dass anfängliche Hauterscheinungen trotz Weiterbehandlung nicht wieder aufgetreten sind (siehe auch Kap. III "Eigenes Krankengut"!).

2. Gastrointestinale Störungen sowie Störungen Geschmacksempfindung.

Die Berichte hierüber umfassen Übelkeit, Brechreiz u. Erbrechen, Diarrhoen sowie Geschmacksstörungen gegenüber den vier Geschmacksqualitäten. Während in den Veröffentlichungen von Adams et al., Mac Donald u. Fellers (Nr. 3 u. 6 der Tabelle 1a) ferner Gibbs u. Walshe sowie Corcos et al. (Nr. 1 u. 12 der Tabelle 1b) nur von flüchtigen Magen-Darmerscheinungen berichtet wird, die sich in Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit und Erbrechen äussern, fällt die relativ hohe Zahl von Magenunverträglichkeitserscheinungen bei Hagemann und Frankl (Nr. 13 der Tabelle 1b) auf. Diese Autoren führen bei einer Gesamtzahl von 20 Behandlungsfällen 14 Fälle an, bei denen die D-Penicillamin-Therapie von seiten des Magens mässig bis schlecht vertragen wurde. In 5 Fällen hätten die Magenbeschwerden ein Absetzen

des Medikaments erforderlich gemacht. Bei einigen Patienten konnte Übelkeit und Appetitlosigkeit durch Fermentsubstitution gebessert werden. Von den Autoren wird die Frage aufgeworfen, ob nicht durch zusätzliches, unkontrolliertes Einnehmen von Analgeticis über sehr lange Zeit bei den Polyarthritiden-Patienten die Magenunverträglichkeit verursacht sein könnte. Bei 2 der von Hagemann u. Frankl erwähnten Fälle werden auch Geschmacksstörungen registriert. In einer tabellarisch nicht erfassten Veröffentlichung von Henkin et al. (30) werden die Geschmacksstörungen nach D-Penicillamin-Therapie gesondert behandelt. Die Verfasser dieser Mitteilung berichten über ein Krankengut von 173 Fällen - 100 Morbus Wilson, 12 Cystinurien, 12 Sklerodermien, 44 Polyarthritiden und 5 idiopathischen Lungenfibrosen. Die tägliche D-Penicillamin-Dosis schwankte je nach Schweregrad und Grundkrankheit zwischen 0,5 u. 5,0 g, im Durchschnitt zwischen 1,0 u. 2,0 g/die. Bei den Wilsonkranken hatten 4 = 4 % Geschmacksstörungen, bei den 73 Patienten mit den oben erwähnten anderen Erkrankungen hingegen 23 = 32 %. Häufig seien in der letzteren Gruppe, also bei den Nicht-Wilsonkranken, Senkungen des Caeruloplasminspiegels im Blut gefunden worden. Die Geschmacksstörungen seien im allgemeinen 4 - 6 Wochen nach Beginn der PA-Therapie zur Beobachtung gekommen, meist nach einer Tagesdosis von mehr als 1 g. Die meisten Patienten hätten die Störung während der Dauer der Penicillamin-Verabfolgung nicht wieder verloren. Die früheste und manchmal einzige subjektive Manifestation des Geschmacksverlustes war die Unfähigkeit, salzig und/oder süß zu schmecken. Bei objektiver Testung wurde bei 11 Patienten ein Geschmacksverlust gegenüber allen vier Geschmacksrichtungen gefunden. Da die meisten der Patienten täglich 50 mg Vitamin-B₆ erhielten, wird die Ursache für die Geschmacksstörung nicht im Pyridoxin-Antagonismus gesehen, sondern in einer Senkung der Kupferkonzentration im Blut und im Gewebe. Daher wird eine Kupfersubstitution für erforderlich gehalten.

3. Vitamin B₆-Mangel:

Als Vitamin B₆-Mangelerkrankungen werden von einigen Autoren das Auftreten einer Neuritis nervi optici, Polyarthritiden und Enzephalitis beschrieben. Sternlieb (Nr. 1 der Tabelle 1a) zitiert 2 Fälle von Sehnerven-Neuritis, die von Tu et al. (69) sowie Goldstein et al. (25) veröffentlicht wurden. Bei beiden Patienten kam DL-Penicillamin zur Anwendung. Tu et al. (Nr. 2 der Tabelle 1a) gaben DL-Penicillamin in einer Dosis von 0,6 - 2,0 g/die über einen Zeitraum von 3 Jahren, ehe es zu stärkeren Sehstörungen kam, die auf Grund des Augenhintergrund-Befundes als Neuritis nervi optici bds. aufgefasst wurde. Obwohl die Möglichkeit einer Sehnervenschädigung im Rahmen der Wilson'schen Krankheit berücksichtigt wird, geben die Autoren zu bedenken, dass bei den erwähnten Patienten unter der 3-jährigen Penicillaminbehandlung die neurologischen Ausfallerscheinungen sich kontinuierlich gebessert hätten und daher ein anderer Wirkungsmechanismus für die Sehnervenschädigung verantwortlich zu machen wäre. Der als Ursache angenommene Vitamin B₆-Mangel war daher Veranlassung, dieses Vitamin therapeutisch einzusetzen. In der anhaltenden Besserung der Sehstörung nach täglichen Gaben von 100 mg Pyridoxin unter Beibehaltung der Penicillamin-Therapie sehen die Verfasser die Bestätigung für den durch DL-Penicillamin ausgelösten Vitamin B₆-Mangel.

Gibbs und Walshe (Nr. 1 d. Tabelle 1b) berichten von einer Patientin, die nach 26-monatiger Behandlung mit D-Penicillamin epileptiforme Anfälle bekam, ohne dass ein Pyridoxin-Mangel festgestellt werden konnte. In einem anderen Fall wird ohne auffallende klinische Symptomatik auf Grund des biochemischen Befundes ein Vitamin B₆-Defizit nachgewiesen.

Krüger (Nr. 11 d. Tabelle 1b) veröffentlicht den Fall einer 40-jährigen Patientin mit progredient chronischer Polyarthrititis, die 2 Monate D-Penicillamin bekam, ohne dass die Grundkrankheit eine Besse-

rungstendenz zeigte. Sie entwickelte nach diesem Zeitraum extrapyramidale und cerebellare Störungen mit depressiv-neurasthenischer Reaktionsweise. Nach Absetzen der PA-Therapie sei die erwähnte Symptomatik abgeklungen. Von dem Autor wird eine zu starke Magnesium- und Zink-Eliminierung durch D-Penicillamin zur Diskussion gestellt. Ob ein B₆-Mangel vorlag, wurde nicht näher untersucht.

Werner u. Weinmann (78) erwähnen in einer tabellarisch nicht erfassten Arbeit eine Wilson-Patientin mit weit fortgeschrittener Symptomatik, die nach einjähriger Behandlung mit D-Penicillamin generalisierte tonisch-klonische Krämpfe bekam. Zu bemerken ist, dass die Patientin bereits früher umschriebene EEG-Veränderungen gezeigt hatte. Die Autoren halten die Möglichkeit für gegeben, dass die Krämpfe durch die Penicillamin-Therapie ausgelöst wurden, obwohl auch beim Morbus Wilson infolge von Hirnlaesionen klonische Krämpfe auftreten können. Es wird als bemerkenswert herausgestellt, dass sich im Falle dieser Patientin ein Vitamin B₆-Mangel durch die Xanthurensäureausscheidung im Urin nach Tryptophanbelastung nachweisen liess.

4. Verminderung der Leuko- und Thrombocytenwerte.

Diese Blutbildveränderungen werden in einer Reihe von Veröffentlichungen registriert, wobei Thrombopenien sehr viel seltener sind als Leukopenien. Von Sternlieb (Nr. 1 der Tabelle 1a) werden nur 3 Thrombopenien erwähnt; Hirschmann u. Isselbacher (Nr. 5 der Tabelle 1a) sowie Krüger (Nr. 11 der Tabelle 1b) berichten über Störungen der Thrombopoese, ohne dass auf nähere Einzelheiten eingegangen wird.

Kohlhardt und Miehle (Nr. 10 der Tabelle 1b) teilen ihre Erfahrungen mit, die sie bei einem Krankengut von 60 Patienten mit progredient chronischer Polyarthrititis gewonnen haben. Von diesen 60 Patienten zeigten 6 Patienten eine Abnahme der Leukocytenzahlen, die jedoch keine pathologischen Werte erreichten. Bei weiteren 3 Patienten

wurde eine Leukopenie von unter 4500 Zellen pro mm^3 beobachtet, die in 2 Fällen nach Absetzen von D-Penicillamin wieder verschwand. Bei der 3. Patientin war eine Neigung zu Leukocyten-Depressionen seit Jahren bekannt; die Werte gingen dennoch unter D-Penicillamin innerhalb von 8 Wochen nur von 5200 auf 4000 Leuko mm^3 zurück. Von Hagemann und Frankl (Nr. 13 d. Tabelle 1b) werden ebenfalls Leukopenien bei 2 Polyarthritiden-Fällen mitgeteilt, die Minimalwerte von 2160 bzw. 2100 ausmachten. Nach Reduzierung der Penicillamin-Dosis Wiederanstieg auf Normalwerte. In zwei weiteren Fällen trat jedoch eine Agranulocytose auf, und zwar in je einem Fall von progredient chronischer Polyarthritiden nach 7-wöchiger Medikation und in einem Fall von Sklerodermie nach 5 Wochen. Bei der Patientin mit der Sklerodermie, die vorher mit Penicillin behandelt worden war, kam es nach Absetzen des Penicillamins zum Abklingen der bedrohlichen Symptomatik. Der zweite Fall- Grundkrankheit Polyarthritiden - verlief letal. Trotz wöchentlicher Blutbildkontrollen, in denen keine Leukopenie beobachtet worden war, trat nach 7-wöchiger Behandlung mit D-Penicillamin eine Agranulocytose auf. Der Sektionsbefund zeigte gleichzeitig das Vorhandensein einer Colitis necroticans und haemorrhagischen Diathese bei Panmyelophthie als Folge einer toxischen Knochenmarkschädigung und einer schweren interstitiellen Nephritis mit Papillennekrose bei sogenannter Phenacetinniere als Folge jahrzehntelangen Medikamentengebrauchs. Die schwer vorgeschädigte Patientin kam in Coma uraemicum bei gleichzeitigem Rechts-herzversagen ad. exitum. Die Verfasser glauben, dass in diesem Falle der Tod durch das gleichzeitige Vorliegen der Agranulocytose und einer chronischen Nierenerkrankung verursacht wurde. Sie stellen zudem die Frage zur Diskussion, ob der Phenacetin-Abusus nicht ausser der Nierenschädigung auch das haematopoetische System geschädigt haben könnte.

Über weitere 2 Fälle von progredient chronischer Polyarthritiden, bei

denen es jeweils zur Agranulocytose nach 3-4-wöchiger D-Penicillaminbehandlung kam, berichten Corcos und Mitarbeiter (Nr. 12 der Tabelle 1b). Auch von diesen beiden Fällen nahm einer einen tödlichen Ausgang. Der zweite Fall kam zur Ausheilung nach Reduzierung der täglichen Penicillamin-Dosis auf 1,0 g. Wegen der schweren Komplikation, die als Nebenwirkung der Penicillamin-Therapie aufgefasst wurde, soll die von Corcos et al. berichtete Krankengeschichte der Patientin mit der letal verlaufenen Agranulocytose in ihren Einzelheiten wiedergegeben werden:

73 Jahre alte Hausfrau, die seit 5 Jahren an einer Polyarthrititis rheumatica leidet. Keine allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte. Wegen der rheumatischen Erkrankung längere Vorbehandlung mit Corticoiden. Klinisch und laborchemisch handelt es sich um eine progrediente chronische Polyarthrititis (Rheumafaktor 1:5120). Blutstatus: Hgb 12,8 g%; Leuko 5800 - Stabkernige 8 %, Segmentkernige 63 %, Lymphocyten 27 %, Monocyten 2 %. BSG 82 mm in der ersten Stunde. Urinanalyse ohne Abweichung von der Norm. Am 15.7.63 Aufnahme zur stationären Behandlung, nachdem 6 Wochen vorher die Corticoide langsam abgebaut worden waren. Bei der Aufnahmeuntersuchung fand sich ein rauhes Systolikum über dem Herzen sowie für eine rheumatische Arthritis charakteristische Gelenkdeformierungen. Am Tage nach der Aufnahme Beginn der Penicillaminbehandlung mit 4 x 500 mg D-Penicillamin. Am folgenden Tag Anstieg der Temperatur auf 38,5 Grad, jedoch am nächsten Tag kein Fieber mehr. Die Patientin klagte gleichzeitig über generalisierten Juckreiz. Im Urin-Sediment fanden sich Leukocyten und 3 Tage später eine positive Bakt. coli-Urinkultur. Das weisse Blutbild zeigte bei 6650 Leukocyten 63 % Segmentkernige. Sie erhielt vom 24.7.63 bis 2.8.63 täglich 4-stündlich 500 mg Tetracyclin. Am 26.7.63 wurde Penicillamin wegen Erbrechen abgesetzt, obgleich kein Fieber mehr aufgetreten war. Am 30.7.63 erneuter Therapiebeginn mit 0,06 g/die Penicillamin für die Dauer von 2 Tagen, ohne dass gegenüber der sehr geringen Dosierung Nebenerscheinungen auftraten. Die Patientin blieb allerdings bis zur Entlassung am 6.8.63 inappetent. Zu diesem Zeitpunkt war die Leukocytenzahl 4850 bei 2 % Stäben, 68 % Segmentierten, 23 % Lymphocyten, 3 % Monocyten und 4 % Eosinophilen. Eine Woche später fühlte sich die Patientin soweit verbessert, dass nur noch die Penicillamin-Medikation beibehalten wurde. Am 17.8.63 musste die PA-Therapie erneut wegen Übelkeit und Erbrechen abgebrochen werden. 2 Tage später erfolgte daher die Wiederaufnahme, zumal sich auch Furunkel unter den Mammæ und auf der rechten Wange zeigten. Der Leukocytenwert betrug 1650 bei 96 % Lymphocyten und 4 % Monocyten, keine Granulocyten; Thrombocyten 200 000, Hgb 10,1 g %. Im Urin E +, Aceton +, im Sediment 6-8 Ery pro Gesichtsfeld. Wenige Stunden nach der Wiederaufnahme in der Klinik (19.8.63) trat erneut Fieber auf. Die Behandlung erfolgte mit Penicillin-Na-Methicillin, Colistin und Prednisolon. Ausserdem wurden 100 mg Pyridoxin (Vitamin B₆) täglich gegeben. Die Knochenmarkspunktion am 20.8.63 zeigte ein zellarmes Mark mit normalen roten Vorstufen, Megakariocyten mit Frühformen von Thrombocyten, Plasmazellen sowie

zahlreiche Reticulozellen, Promyelocyten und einige Eosinophile Myelocyten. Es fanden sich keine Neutrophilen. Der direkte Coombs-Test war positiv, der indirekte Coombs-Test negativ. Antikörper gegen Penicillamin oder Penicillin konnten nicht gefunden werden. Nach 24 Stunden wurde Penicillamin abgesetzt, da es für die toxische Reaktion verantwortlich gemacht wurde. Am Morgen des 3. Krankenhaustages war die Patientin fieberfrei. Der Leukocytenwert betrug 1550 mit 98 % Lymphocyten und 2 % Monocyten. Später am Tag stieg die Temperatur auf 38 Grad an und liess sich in der Folgezeit nicht unter 40 Grad halten. Am 4. Krankenhaustag wurde die Patientin komatös und hypotonisch. Am gleichen Tag zeigte eine den Furunkeln entnommene Kultur Bakterium Pseudomonas und eine aus einem Rachenabstrich gewonnene Kultur koagulierende Staphylococcus aureus und Streptococci. Die Patientin verblieb im Coma und starb am 6. Krankenhaustag.

Die Autoren (Corcos et al.) kommen auf Grund des infolge Sepsis bei Agranulocytose letal verlaufenen Falles zu dem Schluss, dass die pathologischen und laborchemischen Merkmale einen zytotoxischen und keinen immunologischen Effekt erkennen liessen. Sie räumen ein, dass die vorausgegangene Behandlung mit Corticoiden zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz geführt und damit dazu beigetragen haben könnte, die toxische Schädigung des haematopoetischen Systems zu verursachen.

5. Nephrotische Syndrome.

Sternlieb (Nr. 1 der Tabelle 1a) hat im Dezember 1966 bei den bis dahin veröffentlichten 8 Fällen von nephrotischem Syndrom nach Penicillaminbehandlung festgestellt, dass diese 8 Patienten DL-Penicillamin bekommen hatten. Zu diesen 8 Fällen gehörten auch die Patienten von Adams et al. (Nr. 3 der Tabelle 1a), Fellers und Shahidi (Nr. 4 der Tabelle 1a), sowie von Hirschmann und Isselbacher (Nr. 5 der Tabelle 1a). In der Folgezeit wurden jedoch weitere 7 Fälle mitgeteilt, die nach den Angaben ihrer Autoren unter der ausschliesslichen Behandlung mit D-Penicillamin nephrotoxische Effekte erkennen liessen (Nr. 3, 6, 9 der Tabelle 1b). Bei diesen Patienten handelte es sich in einem Fall um eine Bleivergiftung (Nr. 3 der Tabelle 1b), in den übrigen 6 Fällen um Cystinurien (Nr. 6 u. 9 der Tabelle 1b). Rosenberg und Hayslett (Nr. 6 der Tabelle 1b) berichten, dass von ihren 18 mit D-Penicillamin behandelten Cystinurie-Patienten in drei Fällen eine stärkere Proteinurie als Ausdruck einer nephrotischen

Nierenschädigung beobachtet wurde, die nach Absetzen der Penicillamin-Therapie wieder verschwand. Die Proteinurie trat nach jeweils 2-, 4- und 36-monatiger PA-Behandlung auf. Bei den beiden ersten Fällen, die nach 2 und 4 Monaten eine Proteinurie zeigten, war es ausserdem kurz nach Beginn der PA-Therapie zu Fieber und Hautausschlag gekommen. Bei zweien dieser Patienten liessen Rachenabstriche und Antistreptolysintiter O eine Streptococcen-Infektion ausschliessen. Die Autoren räumen ein, dass das Auftreten einer Proteinurie nicht ohne weiteres der Penicillaminbehandlung (D-Penicillamin) angelastet werden kann. Sie sehen jedoch in diesen 3 Fällen bei Fehlen anderer Ursachen den Beweis für eine toxische Nierenschädigung als erbracht an, da vor der PA-Therapie keine Proteinurie bestand und diese nach Absetzen der PA-Therapie wieder verschwand. Zum gleichen Ergebnis kommen Fells et al. (Nr. 9 der Tabelle 1b), die über einen eigenen Fall berichten und zwei andere, ähnlich gelagerte Fälle, zitieren. Bei der eigenen Patientin handelte es sich um eine 21-jährige Hausfrau, deren Krankengeschichte hier auszugsweise wiedergegeben werden soll:

Im Juli 1964 Nephrektomie wegen rechtsseitigem Nierenstein. Da es sich um einen Cystinstein bei Cystinurie handelte, wurde am 14. 8. 1964 mit der D-Penicillaminbehandlung in einer Dosis von 2,0 g täglich begonnen. Wegen der erfolgreichen Verminderung der Cystinausscheidung wurde die Penicillamin-Dosis auf 1,0 g täglich ab Dezember 1964 reduziert. Während des nächsten Jahres war die Patientin symptomfrei und die Cystinausscheidung im Urin normal. Im Februar 1966 wurde bei einer routinemässigen Urinkontrolle eine Proteinurie festgestellt. Sie wurde deshalb vom 13. - 24. Februar 1966 stationär behandelt. Da keine spezifische Ursache gefunden wurde, wurde die PA-Behandlung fortgesetzt. Wegen der weiter bestehenden Proteinurie ohne Haematurie, Cystinurie oder Bluthochdruck jedoch mit Oedemnachweis wurde die PA-Therapie am 16. Juni 1966 abgebrochen und später eine erneute Krankenhausbehandlung vom 24. Juli bis 5. August 1966 durchgeführt. Der Antistreptolysintiter im Blut war nicht erhöht; Serumcholesterinspiegel 224 mg %. Es wurde daraufhin ein nephrotisches Syndrom infolge Penicillamin-Toxizität angenommen. Die Patientin erhielt daher weiter 40 mg Prednison täglich, eine salzarme Diät und zur Nacht 250 mg Acetazolamid. Ausserdem wurde die tägliche Trinkmenge auf drei Liter festgesetzt. Eine Abnahme der Proteinausscheidung und ein Anstieg des Serum-Albumins fiel zusammen mit dem Verschwinden der Oedeme. Deshalb wurde Prednison abgesetzt. Am 9. Oktober 1966 wurde die Patientin erneut im Krankenhaus aufgenommen, da sie wiederum eine Proteinurie hatte. Unter erneuter Behandlung

mit Prednison und Acetazolamid, sowie weiterer hoher Flüssigkeitszufuhr wurde sie aus dem Krankenhaus entlassen. Im November und Dezember 1966 wurde mit dem Nachlassen der Proteinausscheidung auch die Prednison-Dosis vermindert. Am 23. Januar 1967 enthielt der 24-Stunden-Sammelurin 5,6 g Protein. Am 5.6.67 betrug das Serumalbumin 4 % und ihre 24-Stunden Proteinausscheidung im Urin 3,8 g. Die über eine Dauer von 12 Monaten anhaltende Proteinurie nach Absetzen der Penicillamin-Therapie liess ein erneutes Einsetzen des Medikaments allein zur Bestätigung seiner pathogenetischen Eigenschaft beim nephrotischen Syndrom ungerechtfertigt und ihre frühere Nephrektomie eine Nierenbiopsie unzweckmässig erscheinen. So kann die Verantwortlichkeit der PA-Therapie nicht definitiv bestätigt werden.

B. Hypothesen über die Ursachen der Nebenwirkungen:

1. Allergische Reaktionen durch Penicillamin
2. Toxische Einwirkungen des Penicillamins
3. Vitamin B₆-Antagonismus des Penicillamins
4. Kupferverarmung durch Penicillamin

1. Allergische Reaktionen

Analog der längst bekannten Penicillin-Allergie sehen zahlreiche Autoren bei einer Reihe von Nebenwirkungen die Ursache in allergischen Reaktionen auch gegenüber dem Penicillamin.

Diese Hypothese scheint vor allem in den beschriebenen Hauterscheinungen und fieberh. Reaktionen eine Bestätigung zu finden, insbesondere deshalb, als diese Reaktionen fast immer in den ersten Tagen oder doch wenige Wochen nach Beginn der Penicillamin-Therapie auftraten. Auch die von einem Teil der Autoren mitgeteilte prompte Wirkung von Antihistamin - oder Cortisonpräparaten, die meist eine Beibehaltung der PA-Therapie wegen der wieder abgeklungenen Hauterscheinungen erlaubte, kann nur in diesem Sinn verstanden werden. Dennoch ist, wie schon erwähnt, die Mitteilung von Kohlhardt u. Miehle (36) bemerkenswert, dass die Verfasser ein Ausbleiben von Hauterscheinungen nach zusätzlichen Vitamin B₆-Gaben registrierten. Den fehlenden Angaben über den diesbezüglichen Wirkungsmechanismus lässt sich nur entnehmen, dass es noch eingehender Untersuchungen bedarf, um Licht in das Dunkel der offenbar

komplexen Vorgänge zu bringen. Ebenso können die gastrointestinalen Erscheinungen noch als allergische Schleimhautreaktionen gewertet werden, zumal auch bei dieser Gruppe von mitgeteilten Nebenwirkungen ein sehr frühzeitiges Auftreten nach dem therapeutischen Einsatz von Penicillamin zu verzeichnen ist. Wenn auch in der Mitteilung von Hagemann und Frankl (27), die bei 20 behandelten Polyarthritiden und Sklerodermie-Patienten die unverhältnismässig hohe Zahl von 14 Magenunverträglichkeitsfällen anführen, eine über lange Zeit unkontrollierte Einnahme von analgetisch wirkenden Medikamenten als Mitursache der gastrointestinalen Erscheinungen zur Diskussion gestellt wird, so muss doch die Frage aufgeworfen werden, warum die Magenbeschwerden erst nach Beginn der PA-Therapie registriert wurden. Sowohl bei den mitgeteilten gastrointestinalen wie vor allem bei den Hauterscheinungen mit und ohne fieberhafte Reaktionen scheint das frühzeitige Auftreten in den ersten Tagen und Wochen ein recht eindeutiger Hinweis auf ein allergisches Geschehen unter der Penicillamin-Therapie zu sein.

2. Toxische Einwirkungen

Wie aus dem in den Tabellen 1a und 1b zusammengefassten Schrifttum zu ersehen ist, kann grundsätzlich bezüglich der Art der Nebenwirkungen keine Trennung zwischen den mit DL-Penicillamin und den mit D-Penicillamin behandelten Fällen vorgenommen werden. Es ergibt sich daraus die Folgerung, dass die Nebenwirkungen nicht nur dem im Racemat enthaltenen L-Isomer angelastet werden können, das sich bekanntlich durch eingehende Untersuchungen in vitro und in vivo als toxisch erwiesen hat. Auch bleibt vorerst die intermediäre Epimerisierung der D- in der L-Form eine Hypothese. Nach einer solchen Epimerisierung würde dem dann bestehenden Antagonismus des D-Penicillamins gegenüber dem L-Valin eine toxische Wirkung zukommen (53). Voraussetzung wäre eine sehr lange Therapie mit D-Penicilla-

min, das in geringem Masse in die L-Form umgewandelt würde und zu einer merklichen Störung der Eiweißsynthese führen könnte.

Aus der vorliegenden Literatur ist zu entnehmen, dass eine weitere Anzahl von Nebenwirkungen, auch bei ausschliesslicher Anwendung des D-Penicillamins, erst zu einem späteren Zeitpunkt registriert werden. Der Zeitraum erstreckt sich von 3 Wochen bis zu 3 Jahren. Die mitgeteilten Nebenwirkungen bestehen in Verminderung der Leuko- und Thrombocyten sowie dem Auftreten nephrotischer Syndrome. Diese sehr viel ernster zu nehmenden Komplikationen, die in 2 Fällen einen tödlichen Ausgang nahmen, erfordern daher besondere Beachtung.

Auffallend, und aus den Tabellen 1a und 1b ersichtlich, ist, dass unter den mit DL-Penicillamin wie auch den mit D-Penicillamin behandelten Wilson-Kranken zwar Leuko- u. Thrombopenien im Schrifttum angeführt werden, ohne dass, soweit aus der Literatur zu entnehmen, ein Absetzen der Therapie erforderlich wurde. Die schweren Zwischenfälle im Bereich des haematopoetischen Systems hingegen wurden nur bei Patienten mit progredient chronischer Polyarthrititis und einer Sklerodermie-Patientin beobachtet. Während über die Sklerodermiebehandlung weitere Angaben fehlen, wurden die pcP-Kranken vor Beginn oder während der D-Penicillamin-Therapie mit Corticoiden und Analgetica behandelt. Es stellt sich daher die Frage, ob nicht diese Substanzen die Abwehrlage der Kranken entscheidend beeinträchtigt haben. Vor allem aber könnten Phenacetinabkömmlinge, die mit Sicherheit bei allen pcP-Patienten in wahrscheinlich grossen Mengen über lange Zeit zur Anwendung gekommen sind, eine Schädigung des haematopoetischen Systems ebenso wie der Nieren hervorgerufen haben, so dass die PA-Therapie ein bereits vorgeschädigtes Organ belasten musste. Zumindest die durch Agranulocytose herbeigeführten beiden Todesfälle sollten unter diesem Gesichtspunkt gewertet werden. Die dritte Patientin, die unter der Behandlung mit D-Penicillamin eine

Agranulocytose bekam, lässt die Frage nach der Ursache vielleicht im gleichen Licht erscheinen, da die schwere Blutbildveränderung erst nach intercurrenter Fiobrolbehandlung auftrat und nach Absetzen des Grippemittels wieder verschwand. Es handelt sich um einen von Helmchen et al. (29) beschriebenen Fall von Schizophrenie.

Schliesslich darf nicht verkannt werden, dass Organlaesionen auch durch die sich einer Penicillamin-Therapie anbietenden Grundkrankheit verursacht werden können. So berichten Heinrich und Kaltenbach (28) von einem Fall einer 19-jährigen Wilsonkranken, die das Bild einer Panhaemocytopenie zeigte. Trotz dieser haematologischen Besonderheit konnte die PA-Therapie erfolgreich durchgeführt werden. Die Verfasser dieser Mitteilung erinnern daran, dass Thrombopenie und Verminderung mehrerer plasmatischer Gerinnungsfaktoren zur Wilson-Symptomatik gehören und sogar als Frühzeichen bei dieser Krankheit (39) gewertet werden können.

Dennoch kann die Annahme, dass die als Spätschäden angeführten Nebenwirkungen auf eine toxische Wirkung des Penicillamins zurückgeführt werden können, nicht ausser Acht gelassen werden.

3. Vitamin B -Antagonismus des Penicillamins

Tierexperimentel wurde von E. Heyl (31) bestätigt, dass L-Penicillamin eine starke toxische Wirkung hat, die sich in Erscheinungen äussert, wie sie bei einer Vitamin B₆-Mangeldiät auftreten. Der Autor stellt die Möglichkeit zur Diskussion, dass sich ein Intermediärprodukt des L-Penicillamins mit dem Coenzym Vitamin-B₆ bildet, das den Intermediärstoffwechsel bestimmter Aminosäuren in irreversibler Weise blockiert. Er sieht in diesem Vorgang eine Erklärung dafür, dass Vitamin-B₆ die Toxizität des L-Penicillamins im Säugetier weitgehend aufhebt. Durch Versuche von Siegmund (65) zeigt sich, dass sowohl L- wie auch D-Penicillamin in vitro gleichwertig reagieren. Wenn auch diese Erkenntnisse nur bedingt auf den

Menschen anwendbar sind, so muss doch auch dem D-Penicillamin ein geringer Vitamin B₆-Antagonismus zuerkannt werden. Es ist verständlich, dass bei Anwendung des DL-Penicillamins infolge der darin enthaltenen L-Form eine von Tu et al. (69) beschriebene Neuritis nervi optici zur Beobachtung kam, die nach regelmässigen Vitamin B₆-Gaben gebessert werden konnte. Diese Mitteilung kann nur als weitere Bestätigung eines Vitamin B₆-Antagonismus des DL-Penicillamins verstanden werden. Weniger gesichert scheint jedoch die Wirkung von D-Penicillamin auf das Vitamin B₆ zu sein, zumal bei dem von Gibbs, und Walshe (23) beschriebenen Fall einer Morbus Wilson-Patientin, bei der epileptiforme Anfälle auftraten, kein Pyridoxin-Mangel festgestellt werden konnte. Ein weiterer Fall dieser Autoren zeigte hingegen bei fehlender klinischer Symptomatik ein Vitamin B₆-Defizit. Die von Werner und Weinmann (78) erwähnten tonisch-klonischen Krämpfe einer mit D-Penicillamin behandelten Wilson-Patientin, bei der sich ein Vitamin B₆-Mangel nachweisen liess, dürfen ursächlich nur bedingt mit einem Vitamin B₆-Antagonismus des D-Penicillamins in Zusammenhang gebracht werden, da cerebrale Krampfanfälle durchaus zur Symptomatik des Morbus Wilson gehören können. Im Gegensatz zu den von Gibbs und Walshe sowie Werner und Weinmann veröffentlichten Fällen scheint die Mitteilung von Kohlhardt und Miehke (36) eher eine Bestätigung für einen durch D-Penicillamin ausgelösten Vitamin B₆-Mangel abzugeben, da die von den zuletzt genannten Autoren festgestellten Hauterscheinungen nach regelmässigen Gaben von täglich 40 mg Vitamin B₆ nicht mehr auftraten. Wenn auch die ursächlichen Zusammenhänge zwischen der PA-Therapie und den beobachteten Nebenwirkungen noch nicht ausdiskutiert sind, so scheint für die Hauterscheinungen zunächst noch ein allergisches Geschehen verständlicher zu sein als ein Vitamin B₆-Defizit.

4. Kupferverarmung durch Penicillamin

Das typische Symptom eines Kupfermangels ist die Hypogeusia, die Gefühlsstörung für die verschiedenen Geschmacksqualitäten. Andere Kupfermangelerscheinungen sind nicht bekannt (11). Da im gesunden Organismus eine ausgeglichene Kupferbilanz angenommen werden kann, ist eine Kupferverarmung nur durch dem Organismus von aussen zugeführte Kupferkomplexbildner zu verursachen. Die mögliche Ursache einer Kupferverarmung durch Penicillamin kann daher als erwiesen angesehen werden, wenn es im Gefolge der Penicillamin-Therapie zu Geschmacksstörungen kommt. Die Untersuchungen von Henkin et al. (30) bestätigen diese Erkenntnisse. Die Autoren berichten über ein Kollektiv von 173 Fällen, das sich aus 100 Morbus Wilson-Kranken, 12 Cystinurien, 12 Sklerodermien, 44 Polyarthritiden und 5 idiopathischen Lungenfibrosen zusammensetzte. Unter der Penicillaminbehandlung wurden bei den 100 Wilson-Fällen nur 4 % Geschmacksstörungen registriert, während der Prozentsatz der Geschmacksstörungen bei den übrigen 73 Kranken, also bei den Nicht-Wilson-Fällen, 32 % betrug. Die Folgerung liegt auf der Hand, dass bei der zuletzt genannten Gruppe durch Penicillamin die Serum- und Gewebekupferwerte unter den erforderlichen Mindestbestand gesenkt wurden, so dass eine Hypogeusia eintrat. Bei den Wilson-Kranken wären hingegen nur in vereinzelten Fällen derartige Senkungen der Kupferwerte denkbar, wenn unter der Langzeitbehandlung mit Penicillamin das Kupfer bereits weitgehend eliminiert ist.

III Eigenes Krankengut:

In Ergänzung zu der bisher besprochenen Literatur soll im folgenden Abschnitt über ein eigenes Krankengut berichtet werden, das einer Therapie mit D-Penicillamin (Metalcaptase^x) zugeführt wurde.

Die bisherigen Untersuchungen und therapeutischen Erfahrungen umfassen:

1. 23 Morbus Wilson-Fälle (44)
2. 31 Fälle, bei denen der Effekt von D-Penicillamin-HCl auf die Hypercholesterinaemie bei Diabetes mellitus und Atherosklerose untersucht wurde (51)
3. 7 Fälle von mit D-Penicillamin behandelter aggressiver Hepatitis (47)
4. Je ein Fall von mit D-Penicillamin behandelter Sklerodermie und progredient chronischer Polyarthrititis.

ad 1: Das Krankengut setzt sich zusammen aus 17 klinisch kranken Wilson-Patienten, die seit 1 - 10 Jahren dem "Antikupfer-Regime" unterzogen werden, sowie 6 biochemisch gesicherten, klinisch jedoch asymptomatischen Wilson-Fällen. Die in der Tabelle 2a (Stand vom September 1969) aufgeführten Fälle 1 - 8 hatten den sogenannten Wilson-Typ der Krankheit mit cerebraler und hepatischer Symptomatik. Die Patientin Nr. 6 ist insofern ein Sonderfall, als sie keine neurologischen sondern nur hepatische Symptome hatte, also dem abdominellen Typ von Kehrer entsprach. Diese Verlaufsform ist, wie bereits früher erwähnt, besonders bösartig. Die Patientin starb nach gut 3-jähriger Behandlung, die zu einer passageren Besserung geführt hatte, an einer Oesophagusvarizenblutung.

Tabelle 2a siehe nächste Seite !

^x) Metalcaptase = D-Penicillamin der Firma Heyl, Berlin

1 FALL NR./ GESCHLECHT	2 GEB JAHR		3 KRANKHEITSBEGINN BIS DIAGNOSE		4 DIAGNOSE BIS PENICILLIN-BEHANDLUNG		5 SYMPTOME VOR DER BEHANDLUNG			6 BISHERIGE BEH.-DAUER		7 DERZEITIGER STATUS		
	Jhr	Mon	Jhr	Mon	Jhr	Mon	neural.	hepat.	Körnerdrüsen	Jhr	Mon	neural.	hepat.	Körnerdrüsen
1	m	1943	13 !	-	-	4	++++	+	+++	1	4	++	(+)	++
2	w	1944	-	2	-	3	+	++	++	6	9	0	(+)	0
3	w	1944	1	7	-	9	+++	+	++	7	3	0	0	++
4	m	1947	5	-	-	1	+++	++	++	10	-	+	0	0
5	m	1947	-	1	-	0	+	++	+	8	2	(+)	(+)	+
6	w	1949	-	2	-	1	0	++++	++	3	2	nach Besserung 1967 verstorben		
7	m	1953	-	10	-	1	+	+++	++	4	10	0	(+)	0
8	w	1955	2	-	-	0	+++	+	++	1	0	++	(+)	++
9	w	1914	22 !	-	-	1	+++	(+)	++	6	8	(+)	0	++
10	m	1931	13 !	-	-	2	+++	+	++	5	10	+	-	++
11	m	1932	0 (1954)	-	5	-	++++	(+)	++	9	10	0	0	(+)
12	w	1934	-	6	-	2	++	(+)	++	5	-	(+)	(+)	(+)
13	w	1936	1 (1952)	-	11	-	++++	+	++	6	-	++	(+)	+
14	w	1939	0 (1955)	-	6	8	++++	+	+	6	8	0	0	(+)
15	m	1937	4	-	-	1	+++	(+)	++	2	8	(+)	(+)	?
16	m	1941	-	7	-	1	++++	(+)	+	3	1	0	0	(+)
17	m	1942	1	-	-	2	+++	(+)	++	5	0	+	0 (1963 verstorben)	+

Die Fälle 9-17 hatten den Pseudosklerosetyp mit überwiegend neurologischer Symptomatik. Sie waren erwartungsgemäss durchschnittlich älter als die Patienten der ersten Gruppe und hatten zum Teil auch besonders lange Anamnesen. Ihre Lebenserwartung ist ja bekanntlich auch deutlich höher als die bei den anderen Verlaufsformen.

Bei Betrachtung der Spalte 3 der Tabelle 2a fällt auf, dass die richtige Diagnose in 8 von 17 Fällen erst 1 Jahr und z. T. noch viel später nach Auftreten der ersten klinischen Krankheitssymptome gestellt wurde. Besonders eindrucksvoll ist neben den Fällen 9 und 10 die Krankengeschichte des Patienten Nr. 1. Vom Beginn der ersten klinischen Anzeichen bis zur Diagnosestellung "Morbus Wilson" bei dem zuletzt erwähnten Patienten vergingen 13 Jahre. Es soll daher auf diesen herausragenden Fall später ausführlich eingegangen werden, zumal die nach Klärung in einer Universitätsklinik eingeleitete Therapie mit D-Penicillamin wegen Unverträglichkeitserscheinungen zunächst abgebrochen, dann aber bis jetzt seit 1 1/2 Jahren gut und reaktionslos vertragen wurde. Auch bei der Schwester (Fall Nr. 8 der Tabelle 2a) dauerte es zwei Jahre bis zur Krankheitserkennung, obwohl auch sie auf Veranlassung der Eltern und unter Hinweis auf die ähnliche Symptomatik wie beim Bruder mehrmals fachneurologisch untersucht wurde.

In der Spalte 4 sind die Zeiten notiert, die von der Diagnosestellung bis zum Beginn der D-Penicillaminbehandlung verstrichen sind. In der Mehrzahl der Fälle sind diese Zeiträume glücklicherweise kurz. Ausnahmen bilden die Fälle 11, 13 und 14. Hier wurde die Diagnose in der Vorpenicillamin-Aera gestellt. Nr. 11 und 13 sind Geschwister, Nr. 14 der letzte Überlebende von drei wilsonkranken Brüdern. Alle drei Patienten waren mit BAL vorbehandelt, aber nicht gebessert worden.

In der Spalte 5 sind die Symptome vor Einsetzen der PA-Therapie aufgeführt, Spalte 6 gibt die bisherige Behandlungsdauer an und Spalte 7 den derzeitigen Status (September 1969). 4 Kreuzchen bedeuten sehr schwere, 3= schwere, 2= weniger schwere und 1 = auch mit Klammer versehen = mässige bis leichte Symptome. 0 bedeutet, dass das betreffende Symptom bzw. die Symptomengruppe nicht oder nicht mehr vorhanden ist.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die neurologischen Krankheitserscheinungen in 12 von 17 Fällen schwer bis sehr schwer ausgeprägt, in einem Fall deutlich vorhanden waren. Demgegenüber stand die Leber nur in drei Fällen (Nr. 2, 6 und 7) im Vordergrund. Ihre Symptomatik war in der Gruppe der Fälle 1-8 sehr viel deutlicher als bei den Fällen 9-17. Einen Kornealring hatten alle Patienten. Beim Vergleich dieser Ausgangsbefunde mit dem jetzigen Status nach 1-10-jähriger Behandlung ergibt sich das folgende Bild:

1. die neurologischen Symptome sind in 6 Fällen ganz, in 7 Fällen so weitgehend geschwunden, dass sie jetzt als leicht bis mässig schwer klassifiziert werden können. Von dieser Gruppe ist allerdings eine Patientin intercurrent an unbekannter Ursache verstorben. Drei Kranke weisen noch deutliche neurologische Symptome auf: der unter Nr. 1 aufgeführte Patient mit der langen Krankheitsdauer und jetzt erst 1 1/2-jähriger Behandlung, seine Schwester (Nr. 8), die ebenfalls erst 1 1/2 Jahre behandelt wird und die Patientin Nr. 13. Letztere war zu Beginn der Therapie bereits seit Jahren bettlägerig, voll pflegebedürftig und absolut desolat. Jetzt kann sie sich immerhin wieder selbst helfen und leichte Hausarbeiten verrichten.

2. die hepatischen Syndrome sind, gemessen an Hepatomegalie, Elektrophorese, Transaminasen, Bilirubin, Biopsie u. s. w. ebenfalls ganz überwiegend rückläufig. Die Patientin Nr. 6 hatte bereits zu Beginn der Therapie eine zur Dekompensation neigende

Fall Nr./ Geschlecht	Geburts- jahr	Zeitpunkt der Dia- gnose	klinische Symptome		Coerulo- plasmin	biochemische		Leber- Cu g/g	Leberbiopsie	Beginn der Penicillin- Behand- lung	Dosis g/d	Neben- wirkun- gen
			gisch- hepa- tisch	Körperl- ring		Ravin- Test E	Serum Cu γ/100ml					
1 m	1954	1959	0 0	0	<18%	0,02	44	1823	aktive portale Zirrhose, „ballooned cells“	III/1961	0,9	-
2 m	1950	1961	0 0	(+) ?	neg.	0,015	84	1828	leichte portale Fibrose fettige Degeneration, „ballooned cells“	I/1962	0,9	-
3 m	1957	1961	0 0	0	neg.	0,03	62	1061	fettige Degeneration „ballooned cells“	I/1962	0,9	-
4 m	1950	1964	0 +	0	neg.	0,02	25	1130	fettige Degeneration „ballooned cells“	VIII/1964	0,9	Übelkeit Fe ↓
5 w	1955	1964	0 +	0	neg.	0,02	36	1375	leichte portale Fibrose, fettige Degeneration, „ballooned cells“	VIII/1964	0,9	Übelkeit
6 w	1961	1964	0 0	0	neg.	—	19	1460	normal	VIII/1964	0,9	Übelkeit

Lebercirrhose mit Splenomegalie, Ascites und schweren Gerinnungsstörungen.

3. Der Kornealring ist hingegen nur zweimal ganz verschwunden, neunmal liess seine Intensität deutlich nach.

Die unter dem "Antikupfer-Regime", insbesondere der D-Penicillamin-Therapie, so erfreulichen Behandlungsergebnisse der Wilson'schen Krankheit könnten sicher noch besser sein, wenn die Diagnose frühzeitiger gestellt würde, was leider auch heute noch nicht immer der Fall ist. Die Frühdiagnose und die biochemische Untersuchung von Wilson-Geschwistern muss daher ein Hauptanliegen sein. Findet sich bei einem der Wilson-Geschwister biochemisch ein sogen. klinisch asymptomatischer Morbus-Wilson, so ist ebenfalls das Antikupfer-Regime durchzuführen.

Die Tabelle 2b zeigt 6 Fälle mit ihren biochemischen und histologischen Befunden. Sie werden seit 5 1/2 - 8 Jahren behandelt. Bisher ist keiner von ihnen klinisch krank geworden. Nur einer hatte einen beginnenden Kornealring, der jedoch keineswegs ein Frühsymptom ist. Durch die Frühbehandlung von homozygoten Wilson-Geschwistern kann also die Krankheitsmanifestation um Jahre hinausgeschoben, wenn nicht ganz verhindert werden.

Abschliessend zu dem Bericht über die 23 Wilsonpatienten soll die Krankengeschichte des in der Tabelle 2a unter Nr. 1 aufgeführten Patienten eingehender erörtert werden. Sein Leidensweg von 1955 bis 1968 ist voller ärztlicher Irrtümer, von denen die Diagnose eines cerebralen Schadens nach Pockenzweitimpfung am verhängnisvollsten war. Sie hatte nicht nur therapeutische Resignation sondern auch ein gerichtliches Verfahren zur Folge, das die Eltern auf ärztlichen Rat gegen den Staat anstrebten und kostenpflichtig verloren, als endlich nach wiederholter fachärztlicher Begutachtung der Morbus Wilson diagnostiziert wurde.

Krankengeschichte H. R. geb. 7. 10. 43

Normale Frühentwicklung, mit 3 Jahren Masern, mit 6 Jahren Keuchhusten, mit 8 Jahren Pfeiffer'sches Drüsenfieber, mit 11 Jahren Adenotomie. Im Alter von 12 Jahren, und zwar am 26.5.55, Zweitimpfung gegen Pocken, einige Tage danach hohes Fieber mit Benommenheit, die Pocken seien angegangen. Nach Entfieberung wieder Schulbesuch. Von 24.9. bis 5.10.55 stationäre Behandlung in einer Kinderklinik wegen der Einweisungsdiagnose "Verdacht auf Hepatitis". Trotz anfänglichem Sklerenikterus und druckschmerzhaft vergrößerter Leber wurde die Diagnose wegen der normalen Laborwerte nicht beibehalten. Eine eigenartige Wesensveränderung, insbesondere eine verwaschene Sprache sowie seltsame Bewegungen mit Armen und Händen wurden auf eine Psychopathie bezogen. Differenzialdiagnostisch stand wegen des hohen Fiebers und stark beschleunigter BSG ein akuter Rheumatismus zur Diskussion. Nach Klinikentlassung wieder Schulbesuch. Zu dieser Zeit weiteres Nachlassen der schulischen Leistungen, so dass er trotz Klassenwiederholung 1959 die höhere Schule verlassen musste. Die dann begonnene Automechanikerlehre konnte er zwar noch mit der Gesellenprüfung abschliessen, wurde jedoch anschliessend aus seinem Beruf entlassen. Im 3. Lehrjahr war es neben weiterer Wesensveränderung, vor allem Verlangsamung, zu Sehstörungen gekommen, die eine Brillenverordnung erforderlich machten. Nach der wegen seiner Bewegungsgeschicklichkeit erfolgten Entlassung aus dem Lehrberuf konnte er bis April 1964 nur noch eine Hilfstätigkeit in einem Büro ausüben. Seit April 64 war er auch dazu nicht mehr in der Lage, er musste zu Hause bleiben, wurde immer schwieriger, verstimmt und depressiv. Eine im Januar 1964 durchgeführte fachneurologische Untersuchung hatte das Ergebnis, dass es sich bei der Erkrankung des jungen Mannes um einen postencephalitischen Parkinson nach Pockenzeitimpfung handeln sollte. Die Eltern wurden daher vom Facharzt angeregt, den Staat für die Impfkomplication und deren Folgen verantwortlich zu machen.

Vom 12. 11. bis 4. 12. 1964 erneute stationäre Behandlung in einer Universitäts-Nervenklinik. Von der Klinik wird die Symptomatik der Erkrankung wie folgt beschrieben:

Bei gutem E. und A.Z. dysplastischer Habitus mit einer schon inspektorisch sichtbaren Schädelasymmetrie. Intern keine Auffälligkeit: die Thoraxorgane waren normal, Leber und Milz nicht palpabel vergrößert, RR 120/70 mm Hg. Neurologisch fiel am Nacken und an den oberen Extremitäten ein deutlicher Rigor auf, während die unteren Extremitäten normalen Muskeltonus zeigten. Paresen liessen sich nirgends nachweisen, desgleichen keine Muskelatrophien. Auch extrapyramidale Bewegungsstörungen, wie sie in der Anamnese immer wieder geschildert werden, konnten nicht beobachtet werden. Am auffälligsten erscheinen die Störungen der Motorik, die bei Innervation in irgendeinem Muskelgebiet stets massenförmige Mitbewegungen auch der gleichseitigen und vor allem der contralateralen Extremitäten bieten, wobei dann gelegentlich auch bizarre athetoide Bewegungsmuster, insbesondere der linken Extremitäten, zustande kommen. Die physiologischen Eigen- und Fremdreﬂexe sind beim Patienten in mässiger Lebhaftigkeit aber seitengleich auszulösen. Sichere Pyramidenzeichen ausser einem linksseitigen angedeuteten Strümpell'schen Phänomen konnten nicht konstatiert werden. Die Koordination bot ausser einer linksseitigen Dysdiadochokinese keine Auffälligkeiten, auch sensibel waren keine sicheren Ausfälle festzustellen. Psychisch ist der junge Mann erheblich verlangsamt, umständlich, asponant, interessenlos. Das amnestische und assoziative Vermögen ist erheblich eingeschränkt. Grund-

stimmung und Affektverhalten sind monoton, ausdruckslos. Affektausbrüche werden nicht berichtet. Dagegen hatte man den Eindruck, dass ein gelegentliches Zwangslachen besteht. Röntgenleeraufnahme des Schädels: deutliche Asymmetrie, die Sagittalebene ist nach links geneigt, die rechte hintere Schädelgrube deutlich kleiner als die linke, kleineres Felsenbeinmassiv mit geringerer Pneumatisation rechts gegenüber links. Kein Nachweis von Traumafolgen. Pneumenzephalogramm: symmetrisch stark erweiterte Seitenventrikel eines Hydrozephalus internus (Ventrikelindex 2,5). Im Liquor nur leichte Linksverschiebung, alle anderen Laborwerte unauffällig. Augenklinisch: Kein neuro-ophtalmologischer Ausfall, kein Hinweis für Macula- oder Pigmentdegeneration oder Hinweis auf eine Poliodystrophie.

Wörtlich heisst es in der Klinikbeurteilung: "Es handelt sich bei dem Patienten um ein schwierig zu klassifizierendes Mischbild einer motorischen Bewegungsstörung. Im Vordergrund steht die motorische Undifferenziertheit mit angedeutet auch extrapyramidaler Bewegungsstörung. Das klinische Bild ist durch den erheblichen Hydrocephalus internus und geringgradiger auch externus mit frontaler Betonung erläutert. Zur Genese kann man nach der unklaren Vorgeschichte jedoch nichts Verbindliches aussagen. Eine postvaccinale Schädigung wäre durchaus denkbar, wogegen jedoch die lange Latenz zwischen der Pockenimpfung und dem fieberhaften Infekt, der 1955 behandelt wurde, spricht, sowie die von den Eltern selbst behauptete Progredienz. Die zahlreichen Konstitutionsanomalien lassen auch an eine frühkindliche Hirnschädigung denken, die mit allmählicher Entwicklung deutlicher sichtbar wird. Für am wahrscheinlichsten halten wir ein prozesshaftes Geschehen im Sinne einer Poliodystrophie". Soweit die wörtliche Wiedergabe der neurologischen Universitätsklinik.

Anlässlich einer Umschulungsbegutachtung für die LVA wird von der gleichen Nervenklinik im September 1966 die frühere Vermutungsdiagnose "Poliodystrophie" nicht mehr aufrecht gehalten, sondern ein postenzephalitisches Parkinsonsyndrom angenommen.

Erst bei einer weiteren gutachtlichen Untersuchung Ende Febr. 1968 in Hamburg wird die Diagnose "Morbus Wilson" gestellt und darauf verwiesen, dass die zur Behandlung in einer Kinderklinik führende und ein viertel Jahr nach der Pockenzeitimpfung (1955) aufgetretene fieberhafte Erkrankung (Hepatitisverdacht) wahrscheinlich der Beginn des M. Wilson gewesen ist.

Ein deshalb am 15.5.68 eingeleiteter Therapieversuch in der bereits mehrfach erwähnten Nervenklinik mit D-Penicillamin (Metalcaptase) in einer Dosis von 0,9/die sowie Kaliumsulfid neben Aktineton musste am 4.6.68 wegen einer urticariellen Reaktion abgebrochen werden. Nach Solu-Decortin in einer Dosis von 75 mg kam das Exanthem zum Verschwinden. Die von den Eltern wegen des vergeblichen Behandlungsversuchs gewünschte Entlassung aus der Klinik erfolgte am 12.6.68. Am 24.6.68 kam es dann zur Aufnahme auf der hiesigen inneren Abteilung. Während der stationären Behandlung, die bis zum 20.8.68 dauerte, Beginn mit erneuter, zunächst intravenöser Metalcaptase-Therapie. Am 27.6.68 trat nach der ersten parenteralen D-Penicillamin-Gabe von 1,0 g im Anschluss an die Injektion Übelkeit, Brechreiz und Hitzegefühl im Kopf sowie Inappetenz auf. Es wurden daher abschliessend 25 mg Solu-Decortin verabfolgt, worauf die anfänglichen Unverträglichkeitserscheinungen sofort abklangen. Vom 7. PA-Behandlungstag an bekam der Patient statt der Metalcaptase-Injektion 3 x 2 Kapseln Metalcaptase zu 150 mg täglich unter Beibehaltung von 1 Drag. Urbason-Retard à 8 mg täglich. Ausserdem erhielt der Patient täglich 300 mg Vitamin B₆. 6 Tage nach dem Absetzen des Urbasons, am 25. Tag der PA-Therapie, traten erneut Übel-

keit und Brechreiz auf, die nach einer Solu-Decortin-Injektion von 25 mg wiederum sofort verschwanden und auch in der Folgezeit nicht mehr registriert wurden.

Weitere Nebenwirkungen kamen bei 0,9 g D-Penicillamin täglich nicht mehr zur Beobachtung. Beibehalten wurden allerdings tägliche Gaben von 300 mg Vitamin B₆.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in diesem Fall zwar Unverträglichkeitserscheinungen auftraten, diese sicher allergischer Natur waren und unter zusätzlicher, kurz dauernder Cortison-Therapie in der Folgezeit nicht mehr zur Beobachtung kamen. Die Behandlung läuft seitdem mit 0,9 g D-Penicillamin und 300 mg Vitamin B₆ täglich ungestört. Subjektiv und objektiv hat sich das Befinden des Patienten deutlich gebessert.

Besonders hervorgehoben werden muss die Tatsache, dass bei allen 23 Wilson-Patienten trotz Gesamtdosen von mehreren Kilogramm D-Penicillamin Nebenwirkungen nur in einem verschwindend geringen Umfang in Erscheinung traten und in keinem Fall zum Absetzen des Medikamentes zwangen. Neben dem oben ausführlich geschilderten Fall H. R., bei dem es zu Übelkeit, Brechreiz, Inappetenz und Hitzegefühl im Kopf kam, wurden ähnliche gastrointestinale Nebenwirkungen nur noch bei drei Geschwisterkindern beobachtet. In drei weiteren Fällen war eine leichte Senkung des Serumeisens nachweisbar. Eine in einem Fall aufgetretene Leukopenie kam nach Absetzen des zusätzlich gegebenen Kaliumsulfids zum Verschwinden.

ad 2: Die zweite Behandlungsgruppe umfasst 31 Fälle, bei denen der Effekt von D-Penicillamin HCl auf den Cholesterinspiegel untersucht wurde (51). Zum Vergleich wurden 6 Personen verschiedener Altersstufen mit normalem Blut - Cholesterinspiegel 25 Hypercholesterinaemie-Patienten gegenübergestellt. Diese 25 Patienten setzten sich zusammen aus 8 klinisch gesicherten Atherosklerotikern mit Cholesterinwerten von über 250 mg %, aus 14 Diabetikern sowie 3 an einer andern Grundkrankheit Leidenden mit Hypercholesterinaemie. Über eine Versuchsdauer von 8 Tagen wurde den Patienten täglich 1,0 g bzw. 1,5 g D-Penicillamin-HCl oral verabfolgt. Die Patienten erhielten das Medikament über den Tag verteilt in drei bzw. vier Einzeldosen jeweils 1/2 Stunde vor den Mahlzeiten. Bei keiner der

31 Versuchspersonen liess sich eine deutliche Beeinflussung des Cholesterinspiegels unter der Penicillaminbehandlung erkennen.

Während bei den 6 Kontrollpersonen mit altersentsprechendem Normalwert des Cholesterins keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, zeigten je ein Atherosklerose- und ein Diabetes-Patient am 8. bzw. 5. Tag der Penicillamin-Therapie Fieberanstieg bis $39,5^{\circ}$ C sowie ein Exanthem an Armen, Beinen, Hals, Rücken und Brust. Nach Absetzen des D-Penicillamins klangen die erwähnten Erscheinungen wieder ab. Bei einem weiteren Diabetes-Patienten stellten sich ebenfalls am 6. Versuchstag Temperaturen von über 39° C ein, die sich zwei Tage hielten und wiederum mit einem Exanthem an Brust und Rücken, Conjunctivitis und Lidoedemen vergesellschaftet waren. Diese Nebenerscheinungen verschwanden erst, nachdem das zusätzlich applizierte Baycillin abgesetzt worden war. Bei den zwei zuerst erwähnten Fällen handelte es sich demnach um eine Allergie gegenüber D-Penicillamin, bei dem 3. Fall scheint die Annahme berechtigt, dass die allergische Reaktion eher auf das Baycillin im Sinne einer Penicillin-Allergie zurückzuführen war.

ad 3: In einer weiteren Gruppe wurden sieben Patienten, die an einer chronisch aggressiven Hepatitis leiden, mit D-Penicillamin behandelt. 5 Patienten erhielten Penicillamin in einer Dosis von 1,8 g, einer nur 0,9 g Metalcaptase täglich. Biometalle wurden nicht verabfolgt. Doch erhielten alle Kranken täglich zusätzlich 300 mg Vitamin B₆. Von den sieben Hepatitis-Fällen, deren Behandlung mit Metalcaptase inzwischen 6 Monate und länger dauert, trat nur bei einer Patientin - seit 14.4.69 PA-Therapie - eine vorübergehende Geschmacksstörung auf, die sich im verstärktem salzigem Geschmack äusserte. Sonstige Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Bei 6 von den erwähnten 7 Fällen liess sich unter der Metalcaptase- Behandlung klinisch und biochemisch eine gute bis sehr gute Besserung

der chronischen Lebererkrankung registrieren. Die bioptische Kontrolle eines Falles nach ein-jähriger Behandlung hat eine deutliche Beruhigung des histologischen Bildes ergeben.

ad 4: Im folgenden soll über zwei Einzelfälle berichtet werden, die mit D-Penicillamin behandelt wurden.

1. Fall-Sklerodermie:

Patientin M. B., 43 Jahre alt: Seit 1967 Sklerodermie. Krankenhausbehandlung vom 23.9. - 14.10.69. Die Behandlung mit D-Penicillamin (Metalcaptase) in einer Dosierung von 3 x 2 Tabletten à 0,3 g pro die musste nach 8 Tagen wegen Fieber bis über 40^o C und diffusem, juckendem Exanthem abgesetzt werden. Unter Gaben von Antihistaminicis und Corticoiden Abklingen der eindeutig allergischen Erscheinungen. Am 17. Tag des stationären Aufenthaltes erneuter Behandlungsversuch, der bereits nach oraler Verabfolgung von 2 Tabletten = 0,6 g D-Penicillamin wegen anschliessendem Fieberanstieg mit Übelkeit und Erbrechen abgebrochen werden musste.

2. Fall - chronische Polyarthrits:

Patientin E. M., geb. 2.7.24; seit 1947 in Schüben verlaufende progredient chronische Polyarthrits. Befallen waren vor allem die Hand- und Fussgelenke sowie zeitweise die benachbarten grossen Gelenke, Knie u. Ellenbogen. Jahrelange Vorbehandlung mit Antirheumatis und Corticoiden. Am 22.8.67 Waaler-Rose-Test 1: 128 +, Latexfixationstest 1: 448 +. Am 8.9.67 Beginn mit Metalcaptase-Behandlung in einer Dosierung von 3 x 2 Tabletten à 0,3 g D-Penicillamin-HCl und 1 Tablette Decortilen täglich. Am 29.9.67 deutliche Besserung der subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen. Am 23.10.67 unter gleichbleibender PA- und Cortison-Therapie Waaler-Rose-Test 1: 64 +, Latexfixationstest 1: 448 +. 6.11.67: starker Juckreiz am ganzen Körper, schlechter metallischer Geschmack im Mund, Hautexanthem von urticariellem Charakter am Stamm und an den Armen sowie Schwellung des Gesichtes. Deshalb wird Metalcaptase abgesetzt, Decortilen-Dosis auf 2 Tabletten täglich erhöht. Nach Verschwinden der allergischen Hautreaktion und Besserung der Geschmacksstörung ab 27.11.67, also 3 Wochen später, erneuter Therapie-Versuch mit 4 x 1 Tablette Metalcaptase täglich und einer Tablette Biometalle II (mit Kupfer) pro Woche. Am 2.1.68 klinisch weitere Besserung, nimmt 4 x 1 Tablette Metalcaptase und 2 Tabletten Decortilen täglich sowie eine Tablette Biometalle II wöchentlich; klagt erneut über etwas Hautjucken und Geschmacksstörung. 4.3.68: Behandlung mit Metalcaptase wird wegen starkem Juckreiz ohne sichtbare Hauterscheinungen für die folgenden 10 Tage abgesetzt, Decortilen-Dosierung wie bisher. Am 5.8.68 wird ungestörte Weiterbehandlung mit 4 x 1 Tablette Metalcaptase registriert. Decortilen wird abgesetzt. Rheumaserologie: Waaler-Rose-Test 1: 16 +, Latexfixationstest negativ. 23.1.69 Befinden weiter gut, nimmt nur noch 2 x 1 Tablette Metalcaptase und 300 mg Vitamin B₆ täglich. Bei Nachuntersuchung am 10.6.69 ist der Zustand der Patientin so gut, dass sie wieder im Betrieb ihres Mannes als Metzgermeisterin voll leistungsfähig ist. Metalcaptase wird in einer Dosis von 2 x 0,3 g täglich und 300 mg Vitamin B₆ täglich sowie Biometalle II wöchentlich gut vertragen, keine Nebenerscheinungen mehr, vor allem auch keine Aktivitätszeichen des chronisch rheumatischen Prozesses mehr nachweisbar.

Es bleibt abschliessend zu diesen beiden Fällen festzustellen, dass eindeutige allergische Fieber- und Hautreaktionen bei der Sklerodermie-Patientin zum Absetzen der D-Penicillamin-Therapie zwangen, vorübergehende Hauterscheinungen und Geschmacksstörungen bei der Polyarthrits-Patientin aber ein Beibehalten der Metalcaptase-Behandlung erlaubten.

IV.

Zusammenfassung:

Nach Einführung in die chemischen, pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften der Penicillamine werden die Indikationsgebiete der Penicillamin-Therapie aufgezeigt. Die stets notwendige Langzeitbehandlung hat zur Folge, dass bei einem so differenten Medikament Nebenwirkungen auftreten können. Bezüglich der Art der Nebenwirkungen lassen sich zwischen DL- und D-Penicillamin keine grundsätzlichen Unterschiede feststellen. Ob quantitative Unterschiede bestehen, war aus der Literatur nicht mit genügender Sicherheit zu erkennen. Das eigene Krankengut sagt hierüber nichts aus, da nur D-Penicillamin verwendet wurde.

Die Nebenwirkungen bestehen in Hauterscheinungen, Fieber, gastro-intestinalen Störungen und Störungen der Geschmacksempfindung, B₆-Mangel, Verminderung der Leuko- und Thrombozytenzahlen sowie nephrotischen Syndromen. Sie haben eine sehr unterschiedliche Wertigkeit und zwingen eigentlich nur relativ selten zum Abbrechen der Therapie.

Bezüglich der Ursachen der beschriebenen Nebenwirkungen gibt es verschiedene Hypothesen. Die Hauterscheinungen und fieberhaften Reaktionen, die meist kurz nach Therapiebeginn auftreten, werden im allgemeinen als allergisch verursacht angesehen. Hiergegen spricht in gewissem Umfang die wiederholt auch am eigenen Krankengut gemachte Beobachtung, dass Nebenwirkungen bei Fortsetzung der Therapie nicht mehr auftraten.

Ausserdem werden allgemeine toxische Ursachen diskutiert, ein Vitamin B₆-Mangel und eine Kupferverarmung. Letztere ist allerdings streng genommen keine Nebenwirkung, da die kupferchelierende Wirkung von D-Penicillamin nicht nur bei der Therapie des Morbus Wilson eine Rolle spielt.

Insgesamt hat sich ergeben, dass Nebenwirkungen der PA-Therapie relativ selten sind. Dies gilt vor allem für den Morbus Wilson, bei dem die Anwendung von Penicillamin lebensrettend ist. Bei den anderen Indikationen, vor allem bei der progredient chronischen Polyarthrititis, sind sie häufiger. Jedoch muss bei diesen Fällen berücksichtigt werden, dass hier therapeutische Mitursachen (langjährige Behandlung mit Antirheumaticis usw.) beteiligt sein können. Für die bei der Cystinurie-Behandlung relativ häufig vorkommenden "nephrotischen Syndrome" - streng genommen handelt es sich meist nur um Proteinurien - dürften die sicher vorhandenen pyelonephritischen Sekundärinfekte eine zusätzliche Rolle spielen.

Letztlich handelt es sich beim Penicillamin um eine differente Substanz, die verständlicherweise nicht ohne Nebenwirkungen bleiben kann, deren therapeutischer Nutzen aber doch bei richtiger Indikationsstellung eindeutig überwiegt.

V. Literaturübersicht

1. Abraham, E. P., Chain, E. B.,
Baker, W., Robinson, R. Nature 151, 107 (1943)
2. Adams, D. A., Goldman, Maxwell, Latta Amer. J. Med. 36,330 (1964)
3. Alexander, M. u. Kludas, M. MMW 15, 847-850 (1969)
4. Baethke, R., Scholz, Ä., Kessel, M. Mittlg. a. d. 1. Med. Klinik d.
FU Berlin (1968)
5. Böhme, P. u. Catsch, A., Arzneim. Forschg. 17,19-22 (1967)
6. Böni, A. Diskussionsbemerkung, Rheumatolog.
Kongress, Bad Nauheim (1968)
7. Böni, A., Pavelka, K., Kludas, M. MMW 31, 1580-1584 (1969)
8. Borner, K. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie
431, 264 (1965)
9. Boudin, G., Pépin, B. Bull. Mém. Méd. Hôp. Paris
116-833-842 (1965)
10. Bremer, H.J. Monatsschrift f. Kinderheil-
kunde 117,1 (1969)
11. Büechl, H. u. Kludas, M. Therapie d. Gegenw. 5,707-721 (1969)
12. Büechl, H. u. Wiemann, H. Arzneim.-Forschg. 17,16-19 (1967)
13. Catsch, A. Arzneim.-Forschg. 12, 924 (1962)
14. Chvapil, M., Hurych, J., Ehrlichová, E. Hoppe-Seylers Z. physiol.
Chemie 349,218 (1968)
15. Corcos, J. M., Soler-Bechara, J.
Meyer, K. u. a. J. Amer. Med. Ass. 189,265 (1964)
16. Mc. Donald, W. B., Fellers, F. X. Jama 197,396 (1966)
17. Fellers, F. X., Shahidi, N. T. Amer. J. diss. Child. 98,699 (1959)
18. Felts, J. H. u. a. Lancet, J. 53 (1968)
19. Gamp, A. Dtsch. med. J. 17,545-551 (1966)
20. Garrod, A. E. 2nd ed. Oxford Univers.Press (1923)
21. Gasser, G. u. Preissinger, A. Klin. Wochenschr. 38,1130 (1960)
22. Gebert, P. u. Biesold, D. Monatsschr. f. Kinderheilkunde
113,10/610-612 (1965)
23. Gibbs, K. u. Walshe, J. M. Lancet I 175 (1966)
24. Goldberg, A., Smith, J. A., Lochhead Brit. Med. J. 5340,1270 (1963)
25. Goldstein, N. P., Randel, R. V.,
Gross, J. B., Mc. Guckin, W. F. Neurology(Minneapolis) 12,231 (1962)
26. Goldstein, N. P. u. a. Jama 196, 734-735 (1966)
27. Hagemann u. Frankl Die Med. Welt 20 1920-1923 (1969)
28. Heinrich, F. v., Kaltenbach, M. Medizin. Klinik 60,499 (1965)
29. Helmchen, H., Hippius, H.,
Hoffmann, J., Selbach, H. Der Nervenarzt 38,5,218-220 (1967)
30. Henkin, R. J., Keiser, H. R., Jaffe, J. A.,
Sternlieb, J. Scheinberg, J. H. Lancet II 1268 (1967)
31. Heyl, E. Dissert. Frankf./M. (1968) (1968)

32. Hirschmann, S.Z., Isselbacher, K.J. Ann. Intern. Med. 62,1297 (1965)
33. Holmberg, C.G. u. Laurell, C. B. Scand. J. Clin. and Labor Invest. 3,103 (1951)
34. Katz, Robert Arch. of Dermatology 95,196-198(1967)
35. Knobling, M. Forsch.-Praxis-Fortbild. 14,486(1966)
36. Kohlhardt, J., Miehlike, K., Die Med. Welt 19, 1130-1133 (1968)
37. Kollwitz, A.-A. u. Kludas, M. Urologe 7, 1/61-64 (1968)
38. Krüger, H. H. Bericht XII. intern. Rheumat.-Kongress, Prag 8.10.1969 (1969)
39. Lange, J. DMW 88, 896-900 (1963)
40. Lange, J. 3. Intern. Kongr. f. Chemotherapie 1963, Georg Thieme Verlag (1964)
41. Lange, J. Berliner Medizin 15, 109-115 (1964)
42. Lange, J. DMW 90, 32/1406-1407 (1965)
43. Lange, J. DMW 92, 1657-1662 (1967)
44. Lange, J. Vortr. Deutsch. Ges. f. Verd. u. Stoffw.-Krankh. Homburg/Saar im Druck (1969)
45. Lange, J., Freund, K., Büechl, H. Arzneim.-Forschg. 17,7 (1967)
46. Lange, J. "Eisen, Kupfer u. Eiweiß" Georg Thieme Verlag (1958)
47. Lange, J., Schumaner, K., Witscher, H. P. noch nicht veröffentlicht
48. Lorber, A. Nature 210, 1235 (1966)
49. Lorber, A., u. a. Arthr. Rheum. 11, 65 (1968)
50. Lotts, M., Potts jr., J.I., Bartter, F.C. DMW 90, 1726 (1965)
51. Mahs, J. v. Dissertation, Bonn (1967)
52. Mathies, H., Goedicke, H. Klin. Wochenschr. 45,16/849-850(1967)
53. Metalcapitase-Broschüre der Fa. Heyl, Berlin 2. Ausgabe (1969)
54. Miehlike, K., Kohlhardt, I. Zeitschr. Rheumaforschg. 26,56 (1967)
55. Miehlike, K., Kohlhardt, I., Wirth, B. Zschr. f. Rheumaforschung 27.11/12(1968)
56. Morell u. Mitarb.
57. Nicolson, G. A., Greiner, A. C. et al. Lancet I, 344 (1966)
58. Niemann, G., Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene 3.8./224-225 (1968)
59. Nimni, M.E. u. Bavetta, L.A. Science 150,905 (1965)
60. Rosenberg, L. E., Hayslett, P. J. Amer. Med. Ass. 201, 698 (1967)
61. Ruiz-Torres, A. Arzneimittel.-Forschg. 18. 594 (1968)
62. Ruiz-Torres, A. Verhandl. Deutsch. Ges. f. innere Med. 74 (1968)
63. Schneider, W. MMW 10, 531-535 (1967)
64. Schüßler, H. Arzneimittel.-Forschg. 17,3 (1967)
65. Siegmund, P. Zschr. Klinische Chemie 1,97 (1963)
66. Sternlieb, I., Scheinberg, J. H. J. Amer. Med. Ass. 189/748 (1964)
67. Sternlieb, J. J. Amer. Med. Ass. 198/1311-1312(1966)
68. Stokes, G. S., Potts, J. T., Lotts, M., Bartter, F. C. Brit. med. Journ. 1,284-288 (1968)

- | | | |
|--|-------------------------------|--------|
| 69. Tu, J., Blackwell, R. C., Lee, P.F. | J. Amer. Med. Ass. 185/83-86 | (1963) |
| 70. Wacker, A., Heyl, W., Büechl, H.
u. Holthoff, H.-J. | Arzneim.-Forschg. 5, 702-703 | (1955) |
| 71. Wacker, A., Chandra, P., Heyl, E. | Arzneim.-Forschg. 16, 825-827 | (1966) |
| 72. Walshe, J. M. | Lancet I, 25 | (1956) |
| 73. Walshe, J. M. | Amer. J. Med. 21, 487 | (1956) |
| 74. Walshe, J. M. | Ann. Int. Med. 53, 1090 | (1960) |
| 75. Walshe, J. M. | Lancet, 775-779 | (1968) |
| 76. Wenzl, H. u. Mauermayer, W. | MMW 111, 22/1243-1248 | (1969) |
| 77. Werner, T. u. Weinmann, H. | Med. Klinik 60, 45/1811 | (1965) |
| 78. Werner, T. u. Weinmann, H. | Med. Klinik 61, 1827-1831 | (1966) |
| 79. Yonis, I. Z., Karp, M. | Lancet II 689 | (1963) |

Lebenslauf!

Am 21. 4. 1922 wurde ich als Sohn des Anzeigenleiters und späteren Herausgebers einer Zeitung Walter Aulmann und seiner Ehefrau Emma, geb. Hans in Hunstig, Oberbergischer Kreis geboren. 1928 verlegte mein Vater seinen Wirkungskreis nach Wuppertal, wo ich bis 1932 die Volksschule und anschließend das Städtische Realgymnasium in Elberfeld besuchte. Nach bestandener Reifeprüfung trat ich im April 1940 als Fahnenjunker in das Sanitätskorps der damaligen Luftwaffe ein. Während der aktiven Militärdienstzeit erreichte ich den Dienstgrad eines Oberfähnrichs. Als Sanitätsoffiziersanwärter wurde ich zum Medizinstudium an den Universitäten Berlin, Würzburg und Prag abkommandiert. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich 1942 in Würzburg, die ärztliche Prüfung im April 1945 in Prag.

Im November 1944 heiratete ich in Berlin Gisela, geb. Matschey. In unserer Ehe wurden uns vier Kinder geboren - Michael, Astrid, Sigrid und Rüdiger. Unser Sohn Michael studiert inzwischen selbst Humanmedizin an der Universität Gießen.

Nachdem mein Elternhaus in Wuppertal 1943 durch Bomben völlig zerstört war, kehrten meine Eltern in meine oberbergische Heimat zurück. Von Juli bis Oktober 1945 war ich Pflichtassistent im Krankenhaus Heerstraße in Berlin, einer Dependence des Westendkrankenhauses. Wegen Beschlagnahmung der Berliner Wohnung durch die Besatzungstruppen erfolgte im Oktober 1945 auch die Umsiedlung meiner Familie in den Oberbergischen Kreis.

Nach chirurgischer Assistententätigkeit am Krankenhaus Wipperfürth bis 1948 blieb ich bis Februar 1956 auf der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Gummersbach. Im Februar 1956 übernahm ich eine Kassenarztpraxis in Vollmerhausen, einem Vorort der Kreisstadt Gummersbach. In dieser Praxis bin ich als praktischer Arzt nunmehr 14 Jahre tätig.

Walter Aulmann

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
